Genética e Embriologia

PROFESSORES

Dra. Eloiza Muniz Capparros

Dr. Leandro Ranucci Silva

ACESSE AQUI O SEU LIVRO NA VERSÃO **DIGITAL!**

EXPEDIENTE

DIREÇÃO UNICESUMAR

Reitor Wilson de Matos Silva **Vice-Reitor** Wilson de Matos Silva Filho **Pró-Reitor de Administração** Wilson de Matos Silva Filho **Pró-Reitor Executivo de EAD** William Victor Kendrick de Matos Silva **Pró-Reitor de Ensino de EAD** Janes Fidélis Tomelin **Presidente da Mantenedora** Cláudio Ferdinandi

NEAD - NÚCLEO DE EDUCAÇÃO A DISTÂNCIA

Diretoria Executiva Chrystiano Mincoff, James Prestes, Tiago Stachon **Diretoria de Graduação e Pós-graduação** Kátia Coelho **Diretoria de Cursos Híbridos** Fabricio Ricardo Lazilha **Diretoria de Permanência** Leonardo Spaine **Diretoria de Design Educacional** Paula Renata dos Santos Ferreira **Head de Graduação** Marcia de Souza **Head de Metodologias Ativas** Thuinie Medeiros Vilela Daros **Head de Recursos Digitais e Multimídia** Fernanda Sutkus de Oliveira Mello **Gerência de Planejamento** Jislaine Cristina da Silva **Gerência de Design Educacional** Guilherme Gomes Leal Clauman **Gerência de Tecnologia Educacional** Marcio Alexandre Wecker **Gerência de Produção Digital e Recursos Educacionais Digitais** Diogo Ribeiro Garcia **Supervisora de Produção Digital** Daniele Correia

PRODUÇÃO DE MATERIAIS

Coordenador de Conteúdo Maria Fernanda Francelin Carvalho **Designer Educacional** Giovana Vieira e Jociane Benedett **Curadoria** Gisele Porto **Revisão Textual** Meyre Aparecida Barbosa da Silva **Editoração** Juliana Duenha e André Morais **Ilustração** Welington Vainer **Fotos** Shutterstock.

FICHA CATALOGRÁFICA

C397 **CENTRO UNIVERSITÁRIO DE MARINGÁ**.
Núcleo de Educação a Distância. **CAPPARROS**, Eloiza Muniz;
SILVA, Leandro Ranucci.

Genética e Embriologia. Eloiza Muniz Capparros, Leandro Ranucci Silva. Maringá - PR: Unicesumar, 2021.

368 p.

ISBN: 978-65-5615-638-5

"Graduação - EaD".

1. Genética 2. Embriologia 3. Nutrição. EaD. I. Título.

CDD - 22 ed. 570

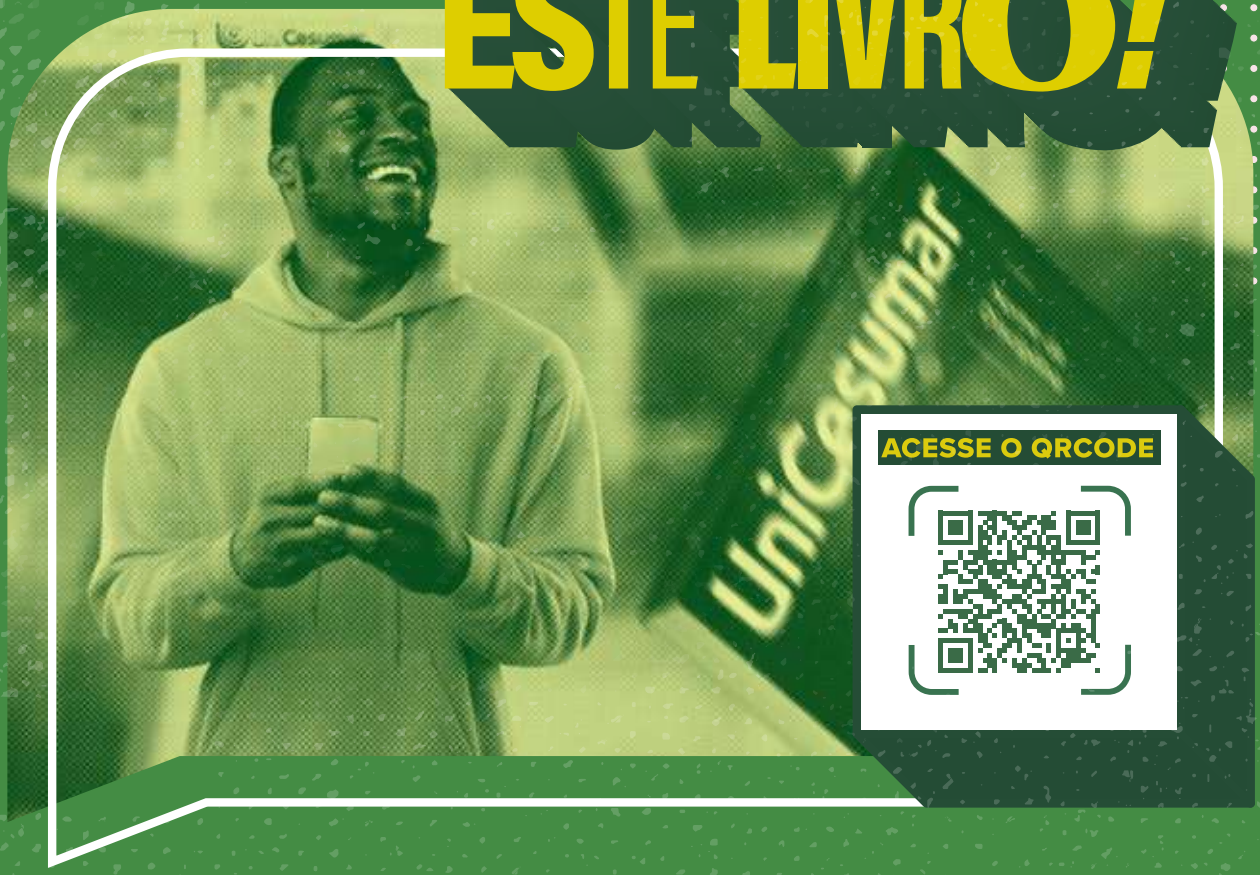
Impresso por:

Bibliotecário: João Vivaldo de Souza CRB- 9-1679

Pró Reitoria de Ensino EAD Unicesumar
Diretoria de Design Educacional

NEAD - Núcleo de Educação a Distância
Av. Guedner, 1610, Bloco 4 - Jd. Aclimação - Cep 87050-900 | Maringá - Paraná
www.unicesumar.edu.br | 0800 600 6360

AVALIE ESTE LIVRO!



ACESSE O QRCODE

CRIAR MOMENTOS DE APRENDIZAGENS INESQUECÍVEIS É O NOSSO OBJETIVO E POR ISSO, **GOSTARÍAMOS DE SABER COMO FOI SUA EXPERIÊNCIA.**

Conta para nós! leva ***menos de 2 minutos*** *Vamos lá?!*

DIGITE O CÓDIGO

02511101

Aa

RESPONDA A PESQUISA

MINHA HISTÓRIA
MEU CURRÍCULO



Aqui você pode conhecer um pouco mais sobre mim, além das informações do meu currículo.

Dr. Leandro Ranucci Silva

Eu sou Leandro Ranucci, bacharel e licenciado em Ciências Biológicas, com especialização em Biologia de Animais Selvagens e Mestrado e Doutorado em Genética e Melhoramento, atuo como professor, desde 2009. Inicialmente, durante a graduação, minha vontade era de atuar como biólogo, no entanto, ao entrar em uma sala de aula, me apaixonei e não me vejo fazendo outra coisa em minha vida, tanto que estou seguindo carreira acadêmica. Acredito que muitos alunos iniciam uma graduação com uma ideia na cabeça, mas, ao longo do caminho, nossos desejos e experiências mudam o curso e tendencionam nossa atuação em rumos pelos quais jamais pensaríamos em atuar. Em nossa vida como profissional, muitas são as responsabilidades, e como forma de relaxar tenho um hobbie mais que saboroso, pois adoro cozinhar, pedalar e caminhar. Já ia me esquecendo, sou pai de três lindos animaizinhos, o meu cachorrinho chamado Amendoim, minha gata chamada Luna e a outra gata chamada GATA. Nada comum, não é mesmo? Mas GATA é uma sequência de DNA microssatélite formado pelas bases nitrogenadas Guanina, Adenina, Timina e Adenina, um microssatélite que usei em meu doutorado. Espero que curtam o livro e aproveitem ao máximo os estudos de genética.

Um abraço e até a próxima.

http://lattes.cnpq.br/2651614872859769

MINHA HISTÓRIA

MEU CURRÍCULO

Dra. Eloiza Muniz Capparros



Olá, eu sou Eloiza Muniz Capparros, sou natural de Maringá-PR, sou bióloga pela Universidade Estadual de Maringá (UEM, 2008-2012), sou mestra em Biologia Comparada (UEM, 2013-2014) e doutora em Ecologia de Ambientes Aquáticos Continentais (UEM, 2015-2019). Sou, também, especialista em Análise Ambiental (2014) e em Análises Clínicas (2017), pela UniCesumar. Já trabalhei como professora em diferentes níveis de ensino: com crianças, nos Ensinos Fundamental I e II, com adolescentes no Ensino Médio e, também, com o ensino de Jovens e Adultos. Já escrevi outro livro além deste, de Biologia Celular e Molecular, também para o Ensino à Distância da UniCesumar. Mesmo com minha experiência como professora, decidi iniciar uma nova graduação que, na verdade, é um sonho antigo. Atualmente, sou acadêmica de Medicina, da UniCesumar Maringá. E muito além da Genética ou da Embriologia, se eu puder ensinar alguma coisa para você, meu(minha) caro(a) aluno(a), é: siga seus sonhos.

Espero que você seja muito feliz e tenha muito sucesso em sua profissão, e que a nossa disciplina o(a) ajude a ser um(a) excelente profissional.

http://lattes.cnpq.br/2881765855070943

Aqui você pode conhecer um pouco mais sobre mim, além das informações do meu currículo.

RECURSOS DE IMERSÃO

REALIDADE AUMENTADA

Sempre que encontrar esse ícone, esteja conectado à internet e inicie o aplicativo Unicesumar Experience. Aproxime seu dispositivo móvel da página indicada e veja os recursos em Realidade Aumentada. Explore as ferramentas do App para saber das possibilidades de interação de cada objeto.

RODA DE CONVERSA

Professores especialistas e convidados, ampliando as discussões sobre os temas.

PÍLULA DE APRENDIZAGEM

Uma dose extra de conhecimento é sempre bem-vinda. Posicionando seu leitor de QRCode sobre o código, você terá acesso aos vídeos que complementam o assunto discutido

PENSANDO JUNTOS

Ao longo do livro, você será convidado(a) a refletir, questionar e transformar. Aproveite este momento.

EXPLORANDO IDEIAS

Com este elemento, você terá a oportunidade de explorar termos e palavras-chave do assunto discutido, de forma mais objetiva.

EU INDICO

Enquanto estuda, você pode acessar conteúdos online que ampliaram a discussão sobre os assuntos de maneira interativa usando a tecnologia a seu favor.

Quando identificar o ícone de QR-CODE, utilize o aplicativo Unicesumar Experience para ter acesso aos conteúdos on-line. O download do aplicativo está disponível nas plataformas: Google Play App Store

PROVOCAÇÕES INICIAIS

GENÉTICA E EMBRIOLOGIA

Suponha que você atua como nutricionista de uma paciente de 39 anos, grávida, na 12ª semana de gestação. Ela parece bem, mas o médico está desconfiado de que o feto apresenta má formação genética. Uma biópsia de vilosidades coriônicas foi, então, realizada para aconselhamento genético a partir de uma análise citogenética. Quais mutações cromossômicas são passíveis de ser encontradas?

Com o avanço da ciência na compreensão da estrutura celular e molecular, do DNA e RNA, do processo de regulação da expressão dos genes e o surgimento de novas tecnologias, o aconselhamento genético tem sido uma realidade tanto na vida intra-uterina quanto fora.

Durante o pré-natal, esta conduta, muitas vezes, tem possibilitado melhores decisões médicas, além de ajudar os futuros pais a se organizarem, caso seja detectada alguma anomalia no feto que levará ao nascimento de uma criança com alguma síndrome ou doença grave.

A partir do que conversamos anteriormente, proponho que busque, em meios digitais e/ou livros, como se dá o processo de análises de aconselhamento genético do feto. Pesquise, também, sobre os tipos de síndromes humanas relacionadas à aberrações cromossômicas e qual alteração cromossômica está relacionada a determinada síndrome.

Você percebeu que o material genético é importante para manter as características de uma espécie? E que pequenas alterações podem causar danos irreversíveis ao ser humano?

Então, para iniciar uma imersão no mundo da Genética e Embriologia Humana, ciência que estuda o genoma e o desenvolvimento humano, respectivamente, você terá a oportunidade de realizar uma revisão sobre o que são as células e aprofundará seus conhecimentos sobre suas estruturas, material genético e metabolismo celular. Também conhecerá melhor os fundamentos da genética e da hereditariedade e o processo de formação e desenvolvimento do indivíduo: fecundação, implantação, períodos embrionário e fetal. Vamos acompanhar muitos exemplos voltados à alimentação e à nutrição a fim de contribuir para a excelência de sua formação profissional.

Após finalizar o livro, você verá que a expressão gênica está relacionada com as características de cada organismo vivo, e que é possível que o DNA sofra processos de mutação, o que pode alterar fenótipos, levando o organismo a desenvolver doenças ou condições distintas de outros indivíduos. Essas condições exigem medidas profissionais condizentes.

Após elaborar este documento, verifique se você coloca as características genotípicas da Síndrome de Down, além de apresentar as características anatômicas e fisiológicas causadas por esta aberração cromossômica.

CAMINHOS DE APRENDIZAGEM

1 11
INTRODUÇÃO À BIOLOGIA CELULAR E METABOLISMO: UMA BREVE REVISÃO

2 57
DIVISÃO CELULAR: MITOSE E MEIOSE

3 99
DOGMA CENTRAL DA BIOLOGIA MOLECULAR: REPLICAÇÃO DO DNA, TRANSCRIÇÃO E TRADUÇÃO DO RNAM

4 137
REGULAÇÃO GÊNICA, MUTAÇÃO E REPARO DE DNA

5 169
PADRÕES DE HERANÇA MONOGÊNICA

6 207
GENÉTICA MODERNA

7 247
DESENVOLVIMENTO HUMANO: DOS GAMETAS À REPRODUÇÃO

8 289
DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO: DA FECUNDAÇÃO AO NASCIMENTO

9 323
PERÍODOS CRÍTICOS E A NUTRIÇÃO NO DESENVOLVIMENTO HUMANO

1 Introdução à Biologia Celular e Metabolismo: Uma Breve Revisão

Dr. Leandro Ranucci Silva

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, você terá a oportunidade de realizar uma revisão sobre as células. Aqui, abordaremos, de forma sucinta, toda a estrutura celular dos seres vivos, com destaque para nós, Homo sapiens, e, também, microrganismos utilizados pelo homem para fins alimentares. As células possuem organelas as quais possuem funções e estão distribuídas de forma diferente entre seres vivos. Utilizando imagens, faremos o reconhecimento e a comparação de tais estruturas entre seres procariotos, células animais e vegetais. Você está convidado a ampliar seu conhecimento a partir dos estudos a seguir. Vamos lá!

Olá, estudante! Você, com certeza, já se observou diante de um espelho, alimentou-se de matéria orgânica de origem animal e/ou vegetal e, também, contemplou a natureza que o cerca, não é mesmo? Mas você já parou para se questionar como todos estes seres vivos, incluindo você, são formados?

Os seres vivos são compostos por células que possuem semelhantes estruturas e composições. Elas são as estruturas funcionais de todos os organismos vivos, e suas funcionalidades estão relacionadas aos seus processos metabólicos, em especial os energéticos, que são capazes de sintetizar energia química para seu funcionamento. Esses processos metabólicos, junto ao conhecimento das estruturas celulares, trazem-nos uma compreensão de como nós funcionamos de forma microscópica e, também, como podemos utilizá-los a nosso favor, em especial na manutenção da saúde.

Para exercitar como seriam as possíveis respostas para nossa pergunta anterior, imagine que você já seja um profissional da área da saúde e foi convidado por uma universidade para dar uma aula inaugural sobre biologia celular para acadêmicos do primeiro ano de cursos das ciências biológicas e da saúde. Para tornar essa aula dinâmica, você solicita aos alunos que iniciem com questionamentos para gerar uma discussão saudável e introduzir os assuntos que serão abordados, e a primeira pergunta é: Qual a diferença entre as células de bactérias, fungos, plantas e animais? E, se a célula vegetal realiza fotossíntese, e a animal respiração celular, quais seres vivos realizam fermentação? Para responder essas perguntas, pesquise, especificamente, em livros e sites que abordem temas de biologia celular e faça suas anotações sobre as possíveis respostas.

Depois dos estudos realizados, anote no Diário de Bordo as percepções sobre o que você encontrou:

- Por que bactérias, fungos, plantas e animais são classificados em grupos distintos?
- Qual a importância de saber o processo metabólico das células de cada tipo de ser vivo, e como aplicamos este conhecimento em nosso dia a dia?
- Analisando processos metabólicos energéticos, o que torna próximo o humano de uma bactéria?

DIÁRIO DE BORDO



Figura 1 - Microscópio de Antony van Leeuwenhoek (1632-1723) criado em 1677
Fonte: Wikimedia Commons (2008).

Descrição da Imagem: a imagem representa o microscópio desenvolvido por Antony van Leeuwenhoek, em 1677. Esse microscópio consiste em uma estrutura metálica pequena, do tamanho aproximado da mão de um adulto. Na parte superior, existe uma placa metálica de, aproximadamente, 8cm x 3 cm, com uma lente bicôncava, cerca de 2 cm acima do meio. Presa a essa placa está uma haste de metal curva, conectada a um parafuso com uma agulha, onde se coloca a amostra, bem na frente da lente. Ainda na parte da agulha, existe outro parafuso para aproximar e afastar a amostra da lente para dar foco. A observação acontece com a aproximação da lente no olho do pesquisador, em lado oposto ao da amostra que será analisada.

As células são, basicamente, a unidade estrutural e funcional dos organismos vivos, na qual compartilham características em sua composição como lipídios, proteínas e glicídios, além da presença de material genético e citoplasma (DE ROBERTIS; HIB, 2012). As observações celulares começaram com a invenção do microscópio por Antony van Leeuwenhoek (1632-1723) (Figura 1), comerciante, cientista e construtor de microscópios holandês, que descobriu o espermatozoide, em 1677, além de contribuir como as observações de protozoários e hemácias.

Ainda no século XVII, anos mais tarde, o cientista experimental inglês Robert Hooke (1635-1703), contribuiu com o aprimoramento do microscópio de Leeuwenhoek (Figura 2) e realizou observações de cortes de cortiça em que observou pequenas estruturas às quais deu o nome de células (*cellula*, diminutivo de *cella* – pequeno compartimento). No entanto, apenas no século XIX, a célula foi reconhecida como a unidade fundamental da vida, pelo botânico Jacob Schleiden (1804-1841) e pelo zoólogo fisiologista Theodor Schwann (1810-1882), ambos alemães.



Figura 2 - Microscópio de Robert Hooke (1635-1703) / Fonte: Wikipedia (2018).

Descrição da Imagem: o microscópio de Robert Hooke é composto por uma base de madeira redonda, na horizontal, e, nela, está presa uma haste metálica na posição vertical. Nesta haste de metal, está preso um tubo de madeira com figuras em mosaico. Nesse tubo, existe uma lente em sua parte superior, onde se coloca o olho para observação. Na outra extremidade, sobre a haste de madeira, está uma lente bem pequena em uma ponta afunilada, que está, diretamente, apontada para a amostra que será observada.

Theodor Schwann foi o responsável pela criação da teoria celular, aperfeiçoada mais tarde pelo médico e político alemão Rudolf Ludwig Carl Virchow (1821-1902), sendo Denominada Teoria Celular Moderna, utilizada até os dias de hoje. A teoria celular moderna diz que:

- Todos os organismos vivos são formados de células.
- A célula é a unidade estrutural e funcional de tudo o que é vivo.
- Todas as células originam-se de células preexistentes por divisão.
- As células contêm informações que são hereditárias.
- Todas as células têm, basicamente, a mesma composição química.
- Todo o fluxo de energia da vida (metabolismo) ocorre dentro das células.

Embora as células compartilhem características, elas são classificadas como células procariontes, sem a presença de núcleo celular, e eucariontes, com a presença de núcleo celular (Figura 3). As células procariontes, por não apresentarem núcleo, possuem seu DNA disperso no citoplasma, e este tipo celular é encontrado apenas no Reino Monera, representado, em grande número, pelas bactérias. Já as células eucariontes possuem o DNA delimitado no interior nuclear. Os seres vivos eucariontes são os fungos, protistas, plantas e animais.

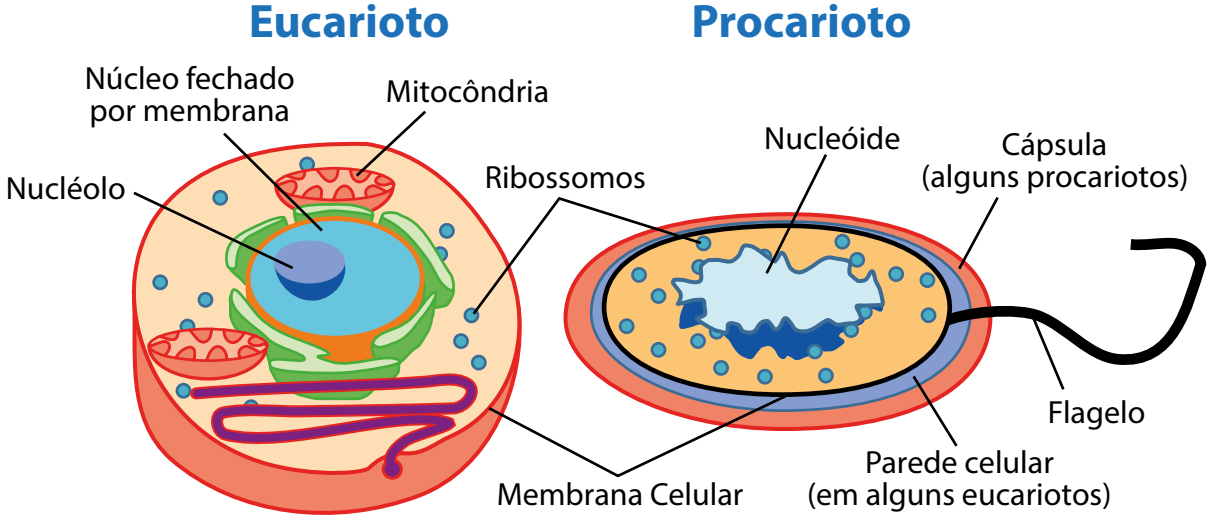


Figura 3 - Estrutura básica de uma célula eucarionte e procarionte / Fonte: adaptada de Wikimedia Commons (2021).

Descrição da Imagem: a imagem é a representação de uma célula eucarionte e uma célula procarionte. A célula eucarionte está à direita da imagem e é representada por uma estrutura redonda em cujo interior estão pequenas bolas azuis que representam os ribossomos, figuras ovais rosadas que representam a mitocôndria, uma estrutura redonda no interior da célula, representando o núcleo de cor azul e, em seu interior, ainda, uma estrutura menor azul escuro, representando o nucléolo. Do lado direito, está representada uma célula procarionte com formato oval, sendo que, na parte mais externa, está a cápsula representada por um círculo rosa, no entorno da célula, abaixo desta há outra faixa de cor azul representando uma parede celular, e, ainda, outro círculo mais interno de cor preta, representando a membrana celular. No interior, existem ribossomos em forma de bolas azuis pequenas e, ainda, o nucleóide, uma estrutura amorfa semelhante a papel amassado, que representa o DNA. Do lado direito do procarionte, existe um flagelo com formato de uma linha comprida, serpenteada, representando movimento.

As células possuem **envoltórios celulares**, estruturas que delimitam e separam as estruturas intra e extracelulares. As células podem possuir envoltórios, como a membrana plasmática, que é encontrada em todos os organismos vivos, desde unicelulares a multicelulares e a parede celular, esta restrita apenas a fungos, a vegetais e às bactérias e, por fim, ao glicocálix, ou glicocálice, encontrado nas células dos animais em geral.

A seguir, estudaremos cada uma destas membranas celulares, suas composições, suas estruturas e suas funções para a manutenção da vida da célula e do organismo como um todo.

A **membrana plasmática** é a estrutura responsável pela delimitação das células, e sua estrutura é composta por fosfolipídios, proteínas e carboidratos. Os fosfolipídios, moléculas anfipáticas, ou seja, possuem uma porção polar (hidrofílica) e outra apolar (hidrofóbica), organizam-se em duas camadas, nas quais a região hidrofílica fica voltada para a parte externa e interna da célula quando em contato

com água, e a porção hidrofóbica fica voltada para o interior da membrana, com suas caudas em contato uma com as outras. As moléculas da membrana plasmática estão em constante movimento, característica que permitiu a construção do modelo mosaico fluido proposto por Singer e Nicholson, em 1972 (EVERT, 2013) (Figura 4).

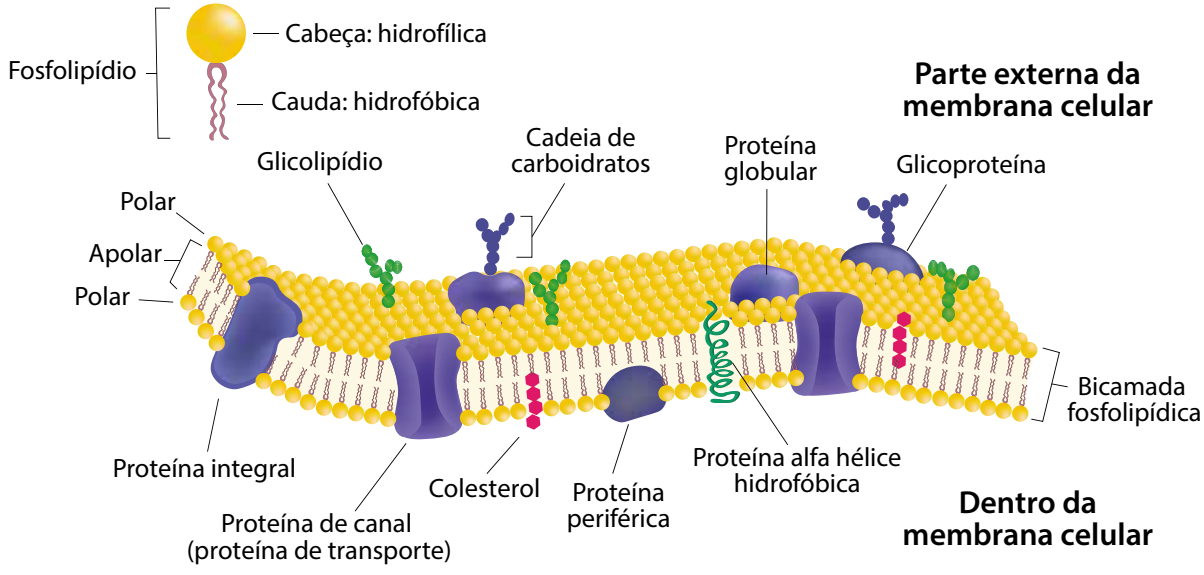


Figura 4 - Modelo do mosaico fluido da membrana plasmática proposto por Singer e Nicholson

Descrição da Imagem: a membrana plasmática da imagem apresenta-se como uma folha na qual há duas camadas de fosfolipídios, que parecem a cabeça de um alfinete com duas agulhas. Os fosfolipídios da bicamada estão dispostos com a cabeça polar hidrofílica para a parte externa e interna da célula, e suas caudas apolares hidrofóbicas estão voltadas para a parte de dentro da bicamada. Da esquerda para a direita, estão presentes proteínas integrais com formato oval atravessando a bicamada fosfolipídica; glicolipídios, que são glicídios em forma de letra Y, conectados à cabeça polar do fosfolipídio; uma proteína canal com formato de um canudo espesso, que atravessa, totalmente, a bicamada da membrana plasmática; cadeias de carboidratos em formato de letra Y, conectados a uma proteína com formato redondo; uma molécula de colesterol representada por quatro hexágonos conectados e voltados do meio da membrana plasmática para a parte interna da célula; uma proteína periférica com formato arredondado voltado para dentro da célula, sem atravessar a membrana plasmática; uma proteína alfa hélice hidrofóbica em formato de mola, atravessando a bicamada lipídica; uma proteína globular com formato arredondado alocado na metade externa da membrana plasmática; outra proteína de canal; outra molécula de colesterol, mas, agora, voltada para fora da célula; uma glicoproteína representada por uma estrutura arredondada com um carboidrato em forma de Y conectada a ela e outro glicolipídio.

Os lipídios constituintes da membrana plasmática são o colesterol, os fosfolipídios e os glicolipídios (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012). Os fosfolipídios são biomoléculas anfipáticas (possuem uma cabeça polar e duas moléculas de ácidos graxos, uma saturada e outra insaturada) e são divididas em duas classes, os fosfoglicerídeos (glicerofosfolipídios) e esfingolipídios. Fosfoglicerídeos são os lipídios mais abundantes da membrana plasmática. Sua região apolar apresenta dois ácidos graxos, enquanto a região polar possui um grupo glicerol e um fosfato, que, por sua vez, se une a diversos grupamentos que formarão a cabeça do fosfolipídio.

A combinação entre diferentes ácidos graxos e grupos da cabeça dão origem a diferentes fosfoglicerídeos, como a fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina e os esfingolipídios, que, juntos, compõem metade da massa das membranas celulares (ALBERTS *et al.*, 2017) (Figura 5).

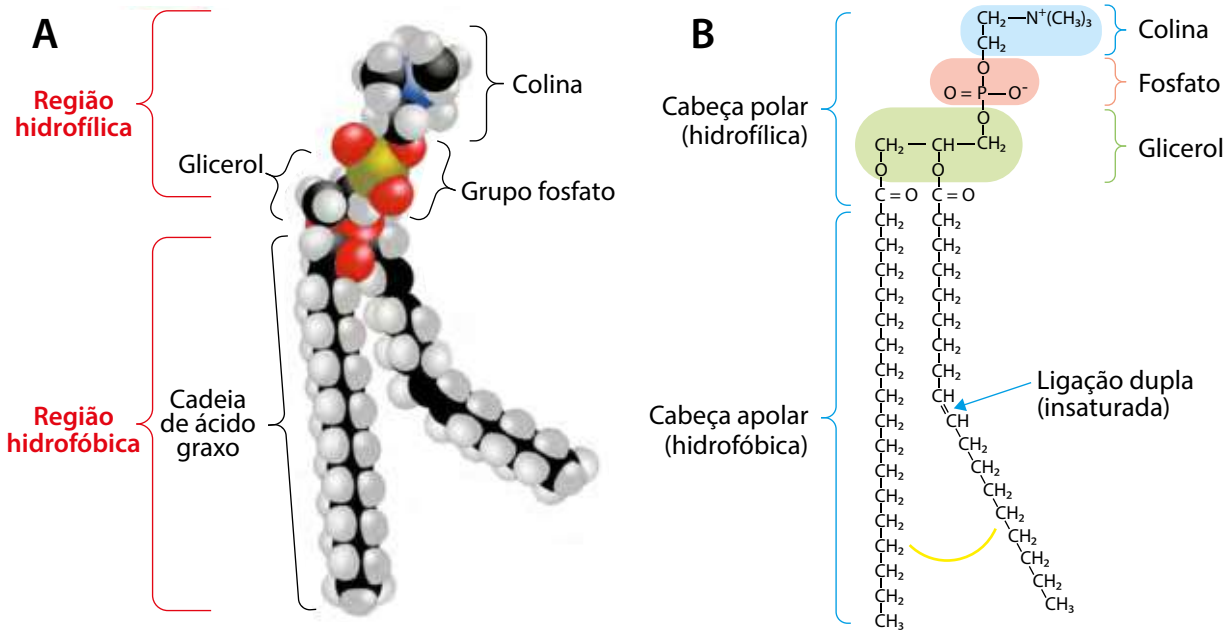


Figura 5 - Fosfatidilcolina / Fonte: adaptada de Wikimedia Commons

Descrição da Imagem: Fosfolipídio encontrado na membrana plasmática, em destaque sua cauda hidrofóbica, conectado à cabeça hidrofílica (polar) por meio de um glicerol, que, por sua vez, se conecta a um grupo fosfato, e, na sequência uma colina. Essa molécula, por apresentar uma região polar e uma apolar, é denominada molécula anfipática ou anfifílica. A imagem apresenta a estrutura tridimensional (A) e a estrutura química (B). A estrutura tridimensional (A) tem formato da letra Y invertida, na qual apresenta bolas sobre sua superfície que representam os elementos químicos existentes nela. De cima para baixo, existe uma estrutura, mais arredondada, que é a molécula de colina, logo abaixo, outra estrutura cheia de bolas representando o grupo fosfato, e, na sequência, um grupo glicerol também representado por bolas, estruturas que correspondem à região hidrofílica da molécula. Na parte inferior ao glicerol, estão duas estruturas semelhantes a duas pernas (Y invertido), cheias de bolas sobre sua superfície, representando os átomos. A estrutura química (B) possui a mesma, porém, em vez de bolas representado os átomos da molécula, aparecem as letras correspondentes ao átomo da tabela periódica. A colina possui, em sua estrutura, as letras: N (nitrogênio), C (carbono) e H (hidrogênio). Logo abaixo, está o grupo fosfato, representado pelas letras P (fósforo) e O (oxigênio). Ainda, seguindo para baixo, está o grupo glicerol com os elementos C, H e O. Por fim, na porção abaixo de toda a cabeça, encontra-se a cauda com duas "pernas" (Y invertido), na qual sua composição é representada pelas letras C (carbono) e H (hidrogênio). A cauda da esquerda é reta, devido às ligações simples entre carbonos, e a cauda da direita possui um ângulo de, aproximadamente, 45° para a direita, formando uma cadeia insaturada.

Os esfingolipídios diferem dos outros fosfolipídios por apresentarem, no local do glicerol, uma molécula de esfingosina, um aminoálcool orgânico alifático. Um exemplo é a esfingomielina, presente nas membranas celulares animais, especialmente na bainha de mielina, que envolve os axônios de muitos neurônios (Figura 6). Em geral, essa molécula é composta por uma ceramida ligada a uma fosfocolina.

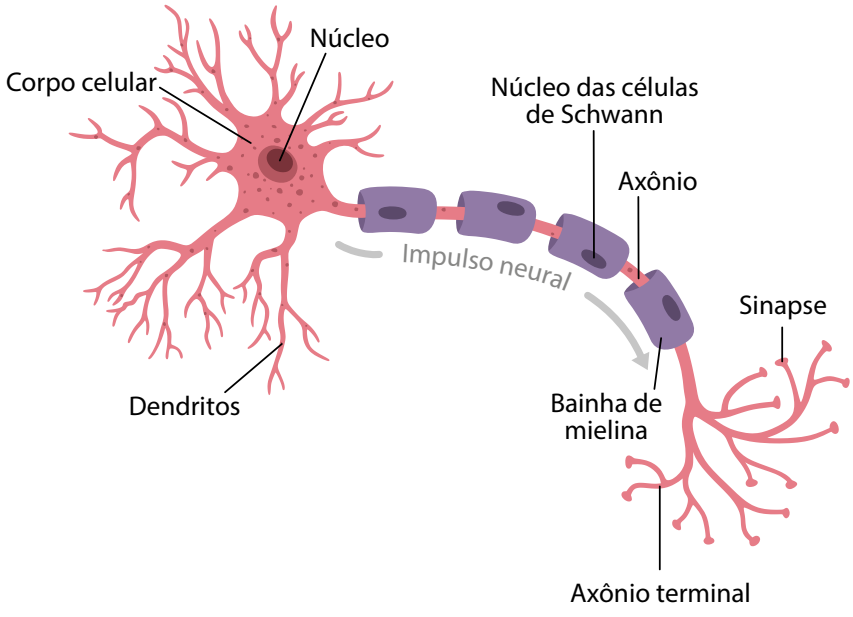


Figura 6 - Morfologia de um neurônio de animais vertebrados

Descrição da Imagem: a imagem é de um neurônio cuja extremidade superior direita possui um núcleo celular arredondado, cercado pelo corpo celular, uma estrutura em forma de bolha grande, com ramificações finas denominadas dendritos. O corpo celular está conectado a outra extremidade do neurônio por um filamento comprido chamado axônio, e este se encontra envolvido por quatro células de Schwann, como se fosse um fio encapado de forma segmentada. As células de Schwann possuem, em sua estrutura, a bainha de mielina (esfingolipídio). Na porção final do axônio, existem três ramificações finas e curtas, com suas extremidades em forma triangular, denominados de axônio terminal.

Em algum momento, você já deve ter ouvido falar da doença chamada **adrenoleucodistrofia**, conhecida, também, como ALD, que foi retratada no filme norte-americano O *óleo de Lorenzo*, de 1992, dirigido por George Miller. A ALD é uma doença genética, uma leucodistrofia causada por uma herança ligada ao sexo de caráter recessivo, um gene mutante do cromossomo X, de mulheres portadoras, que afeta, fundamentalmente, seus filhos do sexo masculino. Essa doença está relacionada a uma deficiência na metabolização de ácidos graxos com cadeias muito longas, as quais se acumulam, especialmente, no sistema nervoso central. Este acúmulo causa a destruição da bainha de mielina e do axônio, que é um prolongamento da célula nervosa e responsável pela transmissão dos impulsos nervosos. Seus sintomas têm início, aproximadamente, aos cinco anos de idade, com alterações visuais e auditivas, insuficiência adrenal, irritação, problemas de marcha e fala, além de dificuldades de socialização (SANTOS, 2014). No filme, sem tratamento adequado para a doença e com a falta de medicamentos e de sucesso dos médicos, os pais de Lorenzo buscam, por conta própria, por meio de estudos e pesquisas, uma luz no fim do túnel para salvar seu filho, ou ao menos algo que detivesse a progressão da doença. Acesse ao QR-Code e assista ao filme completo.

A membrana plasmática apresenta mais de 50 tipos de proteínas, que podem ser classificadas como integrais ou periféricas. As proteínas integrais, ou proteínas transmembranas, estão embutidas entre os fosfolipídios da membrana plasmática e atravessam de um lado a outro da bicamada lipídica. Elas têm funções como canais de transporte de íons ou moléculas, recepção de sinais celulares, ancoragem em matriz extracelular ou citoesqueleto. Um exemplo são as aquaporinas, que transportam água entre os meios intra e extracelulares por meio da membrana (ALMÉN *et al.*, 2009). Embora as proteínas integrais estejam fixadas a fosfolipídios ou citoesqueleto, a bicamada lipídica apresenta-se bastante fluida, com algumas proteínas e alguns lipídios flutuando, lateralmente, na bicamada, apresentando diferentes padrões (EVERT, 2013).

As proteínas periféricas, ao contrário das integrais, não estão mergulhadas na camada de fosfolipídios, portanto, não aderem à porção hidrofóbica destes. Elas se encontram distribuídas na superfície interna e externa da membrana, conjugadas tanto às proteínas integrais quanto aos fosfolipídios. Os lipídios e as proteínas da membrana plasmática podem estar associados com moléculas de carboidratos, sendo denominados glicolipídios e glicoproteínas (Figura 4), respectivamente, e participam da estrutura denominada glicocálice (Figura 7).

Na membrana plasmática, o colesterol tem a função de regulação da fluidez das estruturas da membrana e pode atuar como um antioxidante (SMITH 1991), na fabricação da bílis e no metabolismo das vitaminas A, D, E e K, que são lipossolúveis. Além destas funções, este esteroide pode atuar na síntese de hormônios, como a testosterona e a progesterona, entre outros. Ainda externamente à célula, está presente o **glicocálix,** que é a porção mais externa da membrana plasmática, geralmente uma extensão desta, e proveniente do Complexo de Golgi, e é encontrado na célula animal (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012).

Em geral, a composição do glicocálice é de glicolipídios, esfingolipídios, glicoproteínas e proteoglicanas (Figura 7), porém podem se alterar de acordo com a funcionalidade da célula em determinado momento. As funções do glicocálix são, de acordo com Junqueira e Carneiro (2012):

- proteção da célula contra danos físicos e químicos.
- retenção de enzimas.
- troca de informações entre as células.
- reconhecimento e adesão celular, em especial do espermatozoide no óvulo e formação de tecidos.
- proteção contra alguns tipos de vírus.

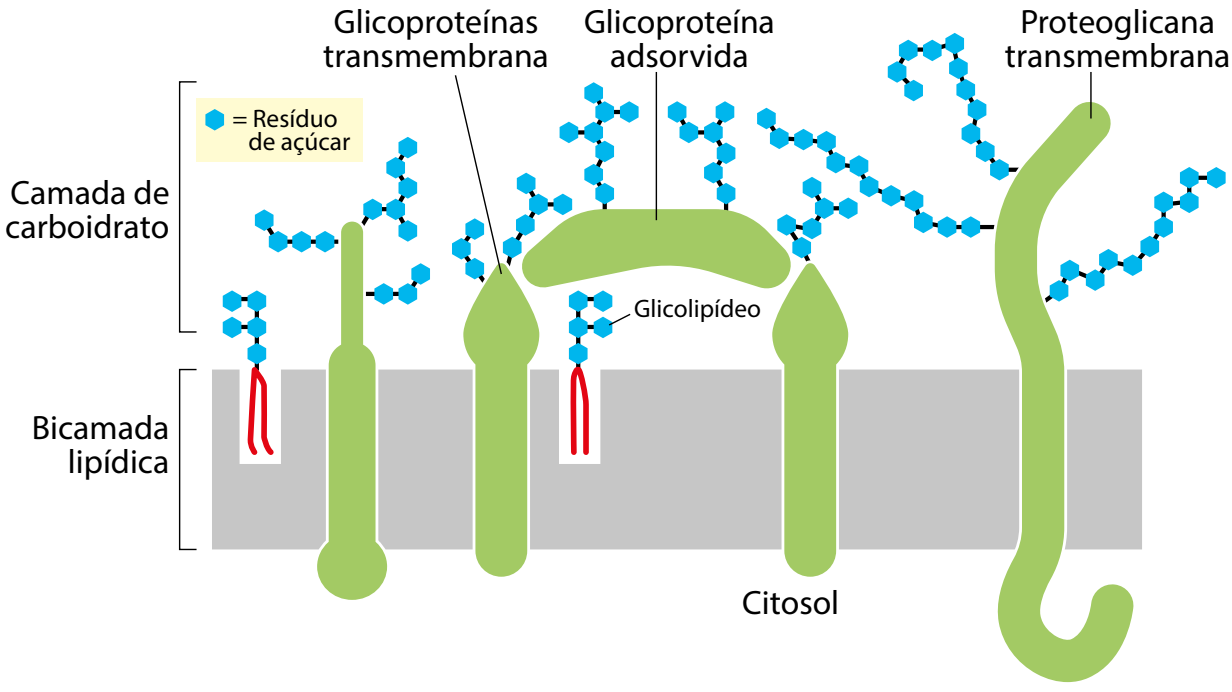


Figura 7 - Esquema da organização estrutural das membranas celulares com evidência no glicocálix
Fonte: Alberts et al. (2017, p. 583).

Descrição da Imagem: a figura representa o glicocálice celular. Na parte inferior, temos a membrana plasmática (bicamada lipídica) que percorre a figura nas duas extremidades em formato retangular cinza. As estruturas inseridas nessa membrana plasmática, da esquerda para a direita, são a molécula de glicolipídio, representados por bolinhas azuis em organizados em formato da letra F ao contrário, conectadas em dois filamentos vermelhos, como se fossem duas pernas. Na sequência, temos um bastão verde que atravessa a membrana plasmática em forma de um bastão cilíndrico, sendo que sua extremidade superior, que está voltada para o meio extracelular, é mais fina, com ramificações de açúcares (carboidratos), representados por bolinhas azuis, como se fosse um colar de contas. À sua direita, encontramos uma proteína transmembrana em forma de pincel, na cor verde, com sua extremidade superior voltada para fora da célula. Essa proteína encontra-se conectada a outra igual à sua direita, por meio de uma outra proteína fazendo uma espécie de ponte entre elas. Sobre toda esta estrutura de ponte, estão conectados vários carboidratos em formato de colar de contas azuis. Sob essa ponte proteica encontramos outro fosfolipídio (igual descrito anteriormente). Ao final da figura, do lado direito, temos outra proteína transmembrana, com formato de anzol verde, sendo seu gancho voltado para o lado interno da célula. Em sua porção extracelular, estão carboidratos azuis conectados em formato de colar de contas. A essa proteína damos nome proteoglicana.

Todas as células possuem membrana plasmática, porém algumas possuem uma barreira a mais na parte externa denominada parede celular. Esta estrutura não possui característica seletiva e não delimita o citoplasma, está presente em células procariontes (bactérias) e eucariontes vegetais e fúngicos. A parede celular dos fungos tem característica rígida e dinâmica, tendo participação efetiva na estrutura e no formato celular, suporte osmótico, sinalização celular, barreira física, proteção, adesão e reprodução (PELCZAR *et al.*, 1997; MAGNELLI *et al.*, 2005). Sua estrutura é composta por polissacarídeos, que podem, ou não, estar ligados a proteínas ou a lipídios. Os constituintes que aparecem com maior frequência são quitina, glucanas, galactomananas e proteínas (ADAMS, 2004).

Organismos vegetais possuem parede celular de celulose, um polissacarídeo cuja função é dar sustentação à célula, evitando seu rompimento, devido ao aumento de líquido em seu interior (plasmoptise) (Figura 8).

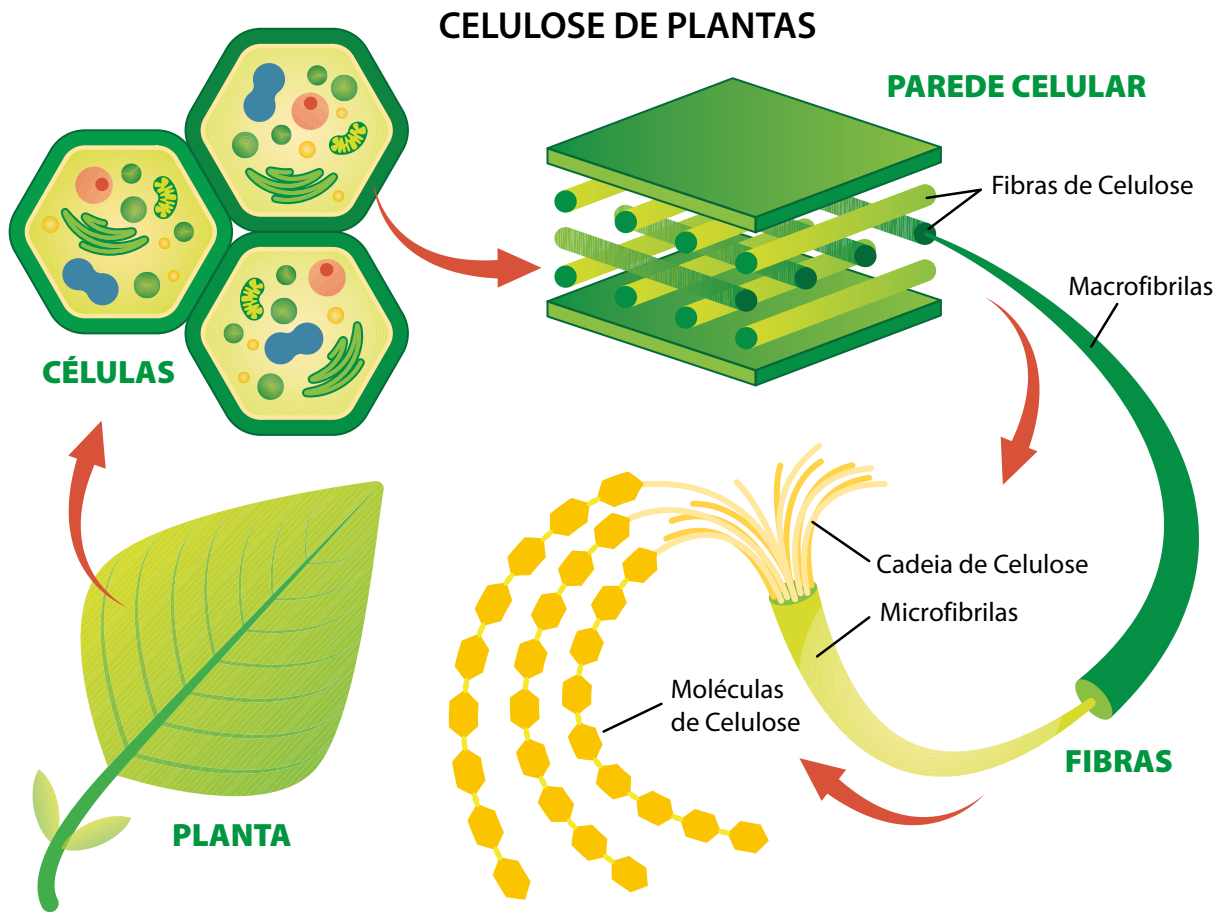


Figura 8 - Estrutura da parede celular vegetal composta por celulose, um polissacarídeo

Descrição da Imagem: em sentido horário, temos, do lado esquerdo inferior, a figura da folha de uma planta. Acima desta, temos três células vegetais verdes com formato hexagonal cujo interior possui figuras amorfas, representado suas organelas. Essas células hexagonais estão conectadas, por meio de suas laterais. Ampliando a estrutura externa das células, em seu lado direito, está uma parte da parede celular, que se assemelha a um sanduíche, cujas fatias superior e inferior são verdes, e seu interior cheio de bastões finos perpendiculares uns aos outros em três camadas. Um desses bastões está esticado e ampliado, como se fosse uma mangueira, e, em sua extremidade, esse bastão de celulose ramifica-se em miofibrilas, semelhantes a fios de cabelo verde cuja imagem amplia sua estrutura, e observamos as moléculas de celulose conectadas umas às outras em forma de colar de contas hexagonais.

Outro organismo que apresenta parede celular são as bactérias, porém este tema será abordado mais adiante, no item sobre células procariontes.

As membranas celulares, embora sejam uma barreira celular, elas permitem a **permeabilidade seletiva,** abrindo passagem para algumas moléculas e barrando a entrada de outras, por mecanismos de **transporte por meio dessas membranas**. Esse mecanismo de trocas de moléculas entre o meio externo e o interno da célula é necessário para manutenção do metabolismo celular, da produção de energia, da regulação do volume celular, da estabilidade do pH, da eliminação de substâncias tóxicas, da geração de gradientes iônicos, do potencial de membrana para impulsos nervosos, entre outros.

A passagem seletiva de compostos, por meio das membranas, dá-se com ou sem utilização de energia, e a estes processos damos o nome transporte ativo e passivo, respectivamente. O **transporte passivo** ocorre sem a necessidade de gasto energético (ATP – adenosina trifosfato). e se dá pela passagem de moléculas por meio da bicamada lipídica ou por proteínas transmembranas, que podem ser canais iônicos ou permeases (transportadoras/ carreadoras). Esse transporte de moléculas se dá devido ao gradiente de concentração (DE ROBERTIS; HIB, 2012).

O transporte passivo ainda pode ser classificado em osmose, que é a passagem de água, e difusão, que é a passagem de soluto por meio da membrana plasmática. A **osmose** é o processo de passagem de moléculas de água de um meio menos concentrado (hipotônico) em soluto (soluto é a molécula que está sendo dissolvida na água, que é o solvente), para um meio mais concentrado, ou hipertônico, com objetivo de igualar as concentrações dentro e fora da célula. (Figura 9).

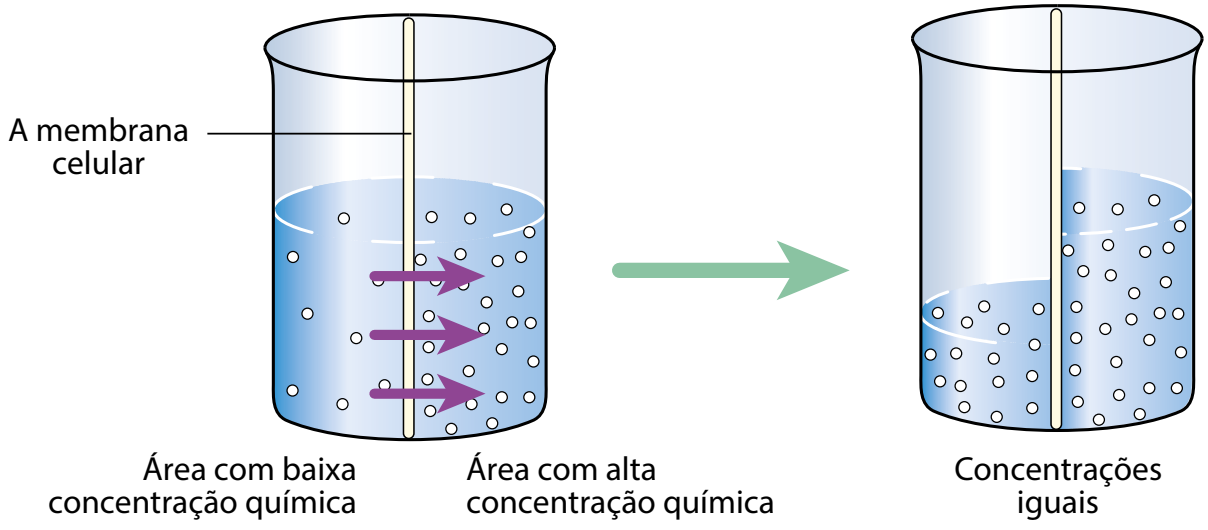


Figura 9 - Osmose

Descrição da Imagem: a imagem ilustra o processo de osmose. Nesta imagem, existem dois recipientes semelhantes a copos de vidro transparentes, e, no meio deles, tem uma película que simula a membrana plasmática, dividindo cada copo em duas partes. O primeiro copo, que é o da esquerda, apresenta um volume de água de cor azul transparente igual dos dois lados, porém do lado esquerdo desse recipiente, existe pouca molécula de soluto, em forma de bolinhas brancas, logo, esse lado é hipotônico (menos concentrado); o lado direito desse mesmo recipiente está cheio de soluto. Portanto, como na osmose a água passa do meio menos concentrado para o mais concentrado, essa água passará para o lado direito do recipiente, deixando as concentrações iguais dos dois lados, ou seja, as proporções de água/soluto serão iguais em ambos os lados (meio isotônico). O segundo copo (copo à direita da imagem) apresenta o processo final da osmose, em que o lado esquerdo desse copo possui pouca água, mantendo uma concentração x de soluto, devido às moléculas de água terem atravessado a membrana para o outro lado (que era hipertônico). Portanto, o lado direito desse copo recebeu as moléculas de água, possuindo um volume maior para a diluição do soluto, estando os dois lados do copo isotônicos agora.

A **difusão** é compreendida pela passagem de soluto de um meio hipertônico para um meio hipotônico, com objetivo de tornar os meios intra e extracelulares iguais em concentração (isotônicos) (Figura 10).

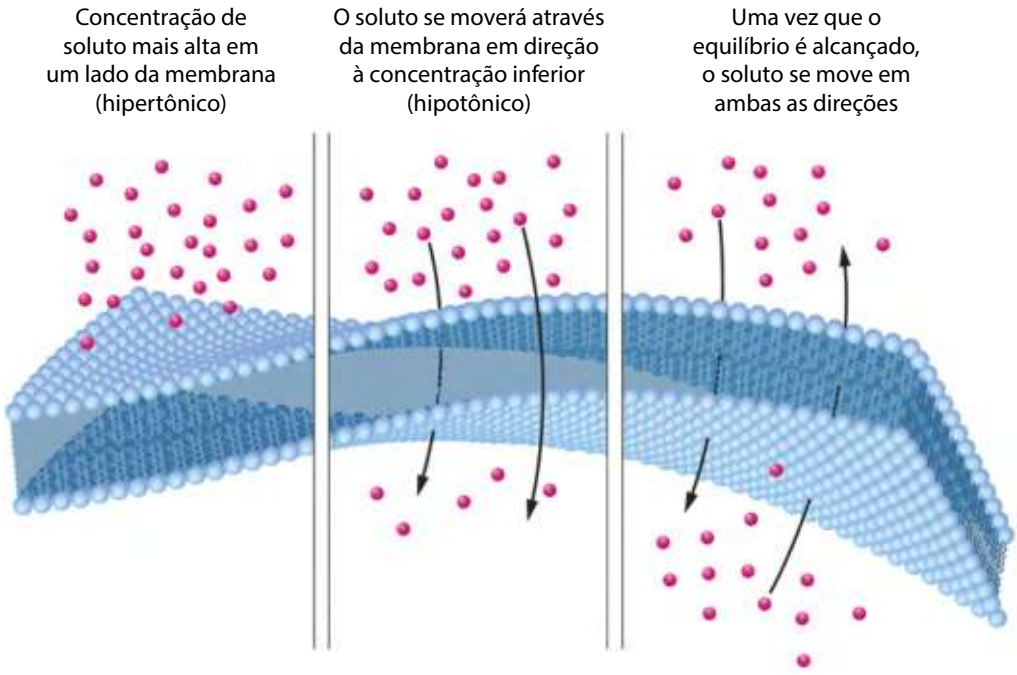


Figura 10 - Difusão simples por meio de membrana plasmática

Descrição da Imagem: no meio da imagem, na horizontal, está representada a membrana plasmática, em uma bicamada de bolinhas em cor azul, e está dividida em três quadros: no primeiro (o da esquerda), a região superior da membrana apresenta maior concentração de soluto em relação à parte inferior à membrana, representado por bolinhas roxas. No segundo quadrante, observa-se a migração das moléculas de soluto para a região hipotônica (passagem das moléculas da parte superior para a parte inferior da membrana, que está hipotônica. No terceiro quadrante (da direita), podemos observar que ambos os lados da membrana estão isotônicos, com concentrações do soluto em igualdade tanto na parte superior quanto na parte inferior da membrana.

A difusão pode ser classificada como difusão simples ou facilitada. A **difusão simples** dá-se pela passagem de moléculas entre os fosfolipídios da membrana plasmática, porém poucas moléculas possuem fluidez pela camada bilipídica. Como exemplo temos benzeno, CO_2, O_2, N_2, além de pequenas moléculas hidrofóbicas, etanol e ureia (Figura 11). A **difusão facilitada** ocorre por meio de canais iônicos (proteínas de transporte de canal) ou pelas permeases (proteínas carreadoras) (Figura 11).

Os canais iônicos transportam água e íons, como Na^{++}, Ca^{++}, Mg^{2+} e Mg^{-}. O transporte dessas proteínas de canal é rápido, seletivo e se alterna entre aberto e fechado. As proteínas carreadoras transportam moléculas grandes, polares e/ou carregadas, alteram sua conformação durante o transporte de moléculas e possuem taxas menores de transferência que as comandadas por proteínas de canal.

REALIDADE AUMENTADA

O que você acha de conhecer o processo de osmose, difusão simples e difusão facilitada numa realidade aumentada? Clicando no QR code você poderá ver através de um vídeo em 3D, o movimento do solvente (água) através da membrana celular e poderá visualizar como ocorre a passagem de moléculas pela bicamada lipídica nos processos de difusão simples e facilitada. Vamos lá?

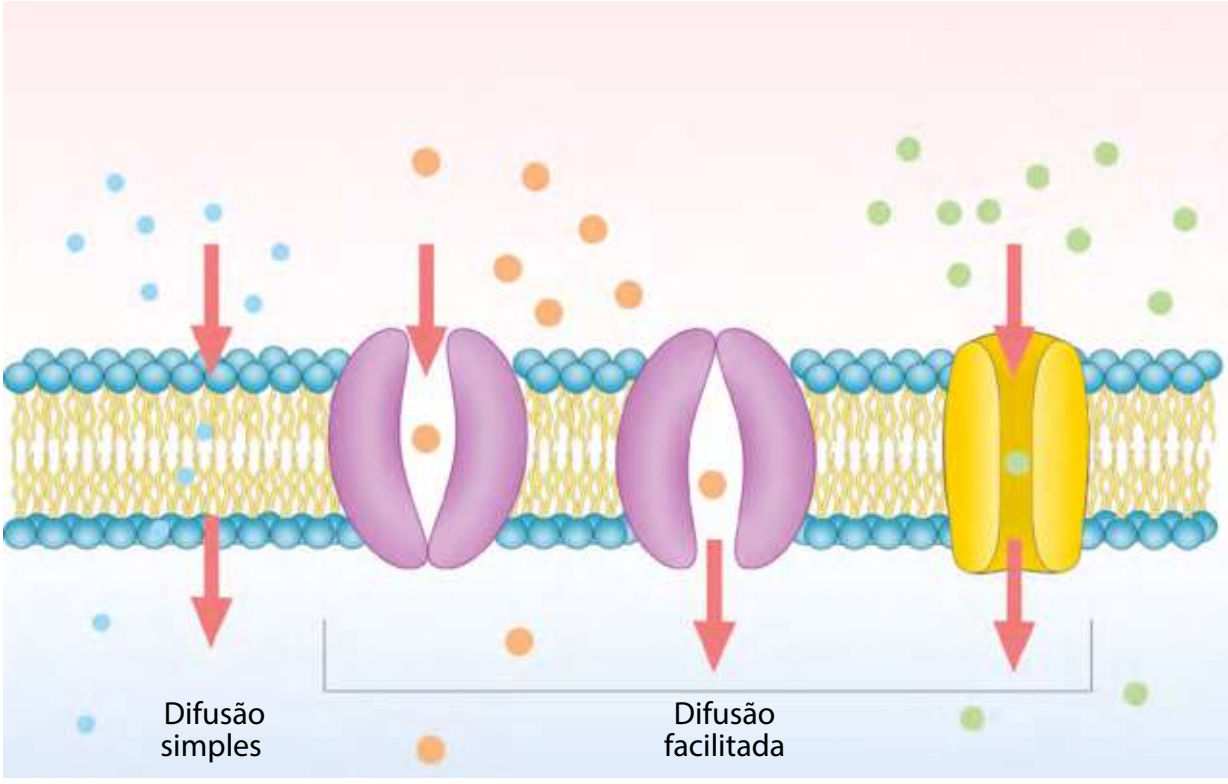


Figura 11 - Representação da difusão simples, por meio da membrana plasmática, e difusão facilitada por permeases (roxo) e canal iônico (amarelo)

Descrição da Imagem: a imagem está representando as difusões simples e facilitada. No meio da imagem, na horizontal, está a membrana plasmática, com sua bicamada fosfolipídica representada por uma bicamada de bolinhas azuis (cabeça do fosfolipídio) conectadas às suas duas caudas (cadeias de ácidos graxos) semelhantes a duas pernas. À esquerda da membrana plasmática, está uma seta voltada para baixo, passando entre os fosfolipídios, direcionando a passagem de moléculas, representadas por bolinhas azuis, simulando uma difusão simples. Na sequência, à direita, estão representadas duas permeases representadas pela cor roxa, atravessando a membrana plasmática, e uma delas está aberta para a parte superior, e a outra para a parte inferior da membrana. A aberta para a parte superior possui uma seta vermelha, mostrando o sentido de passagem de moléculas, que está ocorrendo para a parte inferior, a que está aberta para baixo, mostra uma continuação da passagem das moléculas. Ainda na parte direita final da imagem, existe uma proteína de canal, representada na cor amarela, atravessa a membrana plasmática e está com uma seta vermelha voltada para baixo, representando a passagem de moléculas (bolinhas verdes). A passagem das moléculas por dentro das proteínas ocorre na difusão facilitada.

No **transporte ativo**, o soluto é transportado contra um gradiente de concentração, exclusivamente por meio de permeases, aqui denominadas bombas, que consomem energia (ATP) para realização do processo. A esse processo dá-se o nome de transporte ativo primário.

Um exemplo de **transporte ativo primário** é a bomba sódio (Na^+) e potássio (K^+), em que a proteína transmembrana carrega três íons sódio do interior celular para o meio externo. A abertura da permeases para o meio externo ocorre devido ao consumo de energia liberada pela quebra do ATP (ADP+Pi). Em contrapartida ao retornar a abertura para o meio interno, a bomba carrega para o meio dentro da célula dois íons potássio, coletados do meio extracelular (Figura 12). Esse processo é importante para a polarização e despolarização do potencial de membrana de células nervosas, responsável pelos impulsos nervosos, além de desestabilizar as concentrações intra e extracelulares, fazendo com que ocorra o transporte de glicoses, aminoácidos e outros nutrientes necessários à célula.

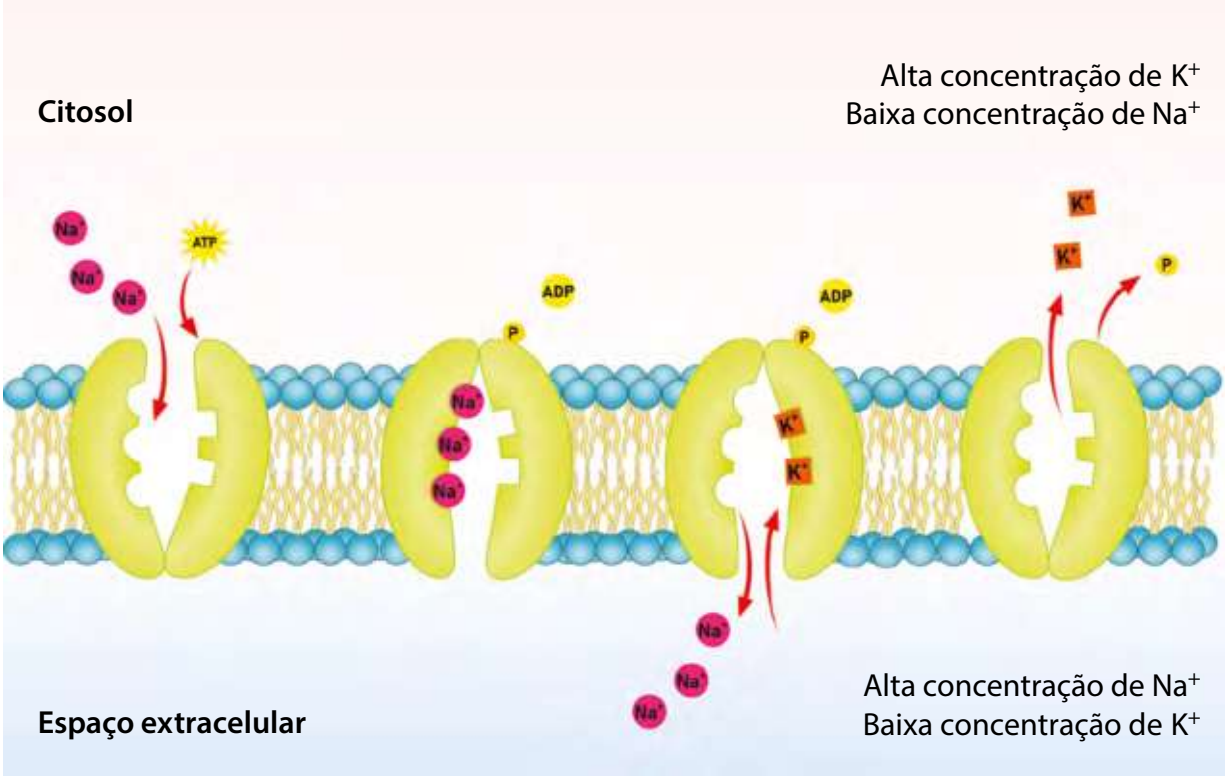


Figura 12 - Esquematização do transporte ativo denominado Bomba Sódio e Potássio

Descrição da Imagem: a figura representa o transporte ativo (...). A parte superior, é o citosol celular, com alta concentração de potássio e baixa concentração de sódio. Já a parte inferior, representa o espaço extracelular, com alta concentração de sódio e baixa concentração de potássio (...). A primeira proteína está aberta para o citosol celular e fechada para o meio extracelular (...). A segunda proteína representa a sequência do processo, em que a energia liberada pelo ATP abre a proteína para o meio extracelular. A terceira proteína representa a sequência, em que ocorre a entrada de três íons sódio para o espaço extracelular (...). O fosfato, que sobrou da conexão do ATP, se desprende da proteína, e esta se abre para a parte intracelular, enviando os dois potássios para dentro da célula.

O **transporte ativo secundário** é um transporte indireto, no qual as moléculas movem-se associadas ao transporte de um íon que lhe fornece energia. Este é o motivo pelo qual esse processo também é conhecido como transporte acoplado. Ele possui dois mecanismos de transporte: simporte, em que a molécula transportada (açúcar/aminoácidos) move-se no mesmo sentido do íon fornecedor de energia; e o antiporte, em que as moléculas transportadas, em geral íons, vão ao sentido contrário do íon fornecedor de energia (KAMEI, 2019) (Figura 13).

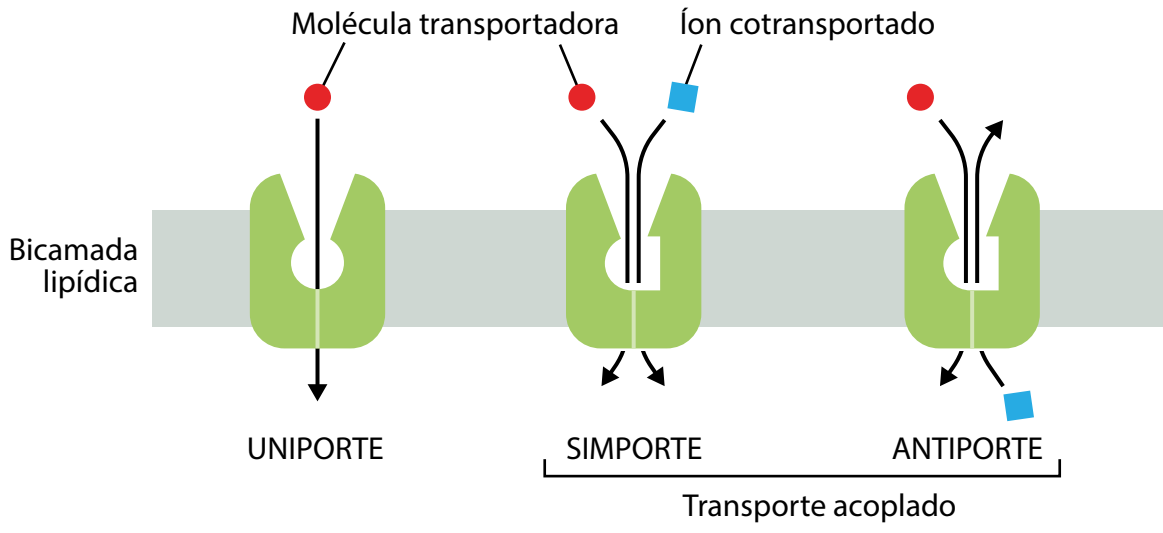


Figura 13 - Ilustração do dos diferentes tipos de transportes ativos / Fonte: Alberts et al. (2017, p. 602).

Descrição da Imagem: no meio da imagem, está uma barra cinza horizontal representando a membrana plasmática. À esquerda da imagem, tem uma estrutura verde, que representa uma proteína de transporte atravessando a membrana plasmática, com uma abertura para o lado superior e uma seta no seu meio apontando para baixo, representando a direção que a molécula percorrerá. Esse processo é denominado uniporte, pois passa apenas um tipo de molécula em uma única direção. No meio da imagem, existe outra proteína, semelhante à do transporte uniporte, porém esta possui duas moléculas/íons diferentes, passando juntas para uma única direção, e processo é denominado de simporte. A última proteína à direita da membrana plasmática é semelhante às outras duas, porém a imagem representa a passagem de uma molécula/íon para um lado, e outra molécula/íon para outro lado, por meio da proteína. Esse processo é denominado de antiporte, no qual as moléculas vão para direções opostas.

Como visto, a célula é a unidade funcional e estrutural de todos os seres vivos, que possui como base membrana plasmática, citoplasma e material genético. Elas podem ser classificadas em dois grupos de acordo com a ausência ou presença de núcleo celular:

- células procariontes, que não possuem núcleo celular e são exclusivamente unicelulares.
- células eucariontes, que possuem núcleo celular organizado e são presentes tanto em organismos unicelulares, quanto multicelulares.

A seguir estudaremos as principais características de organismos procariotos e eucariotos bem como suas estruturas e funções.

As **células procariontes** (*pro* = primeiro; *karyon* = núcleo) não possuem núcleo celular, são, exclusivamente, unicelulares e pertencem ao Reino Monera cujos representantes são as bactérias, arqueas e cianobactérias. Estes organismos têm estrutura constituída de parede celular composta de peptidoglicano, uma membrana plasmática, DNA (ácido desoxirribonucleico), plasmídeos, citoplasma e ribossomos. Por não conterem a carioteca, que é a membrana nuclear, seu DNA (ácido desoxirribonucleico) fica disperso no citoplasma celular, formando o nucleoide, um aglomerado do cromossomo bacteriano que não é associado a proteínas de histonas, como ocorre nos eucariontes.

Além destas características, os procariotos não possuem citoesqueleto nem organelas membranosas. A única organela existente é o ribossomo, um complexo de proteínas associadas ao RNAr (ácido ribonucleico ribossômico). Essa organela é encontrada dispersa no citoplasma celular ou conectado aos RNAm (RNA mensageiro), atuando na síntese de proteínas. Alguns representantes ainda possuem pili, cílios distribuídos por toda região externa celular, que auxiliam na ancoragem da célula no substrato, além da presença de flagelos, responsáveis pela movimentação celular (Figura 14).

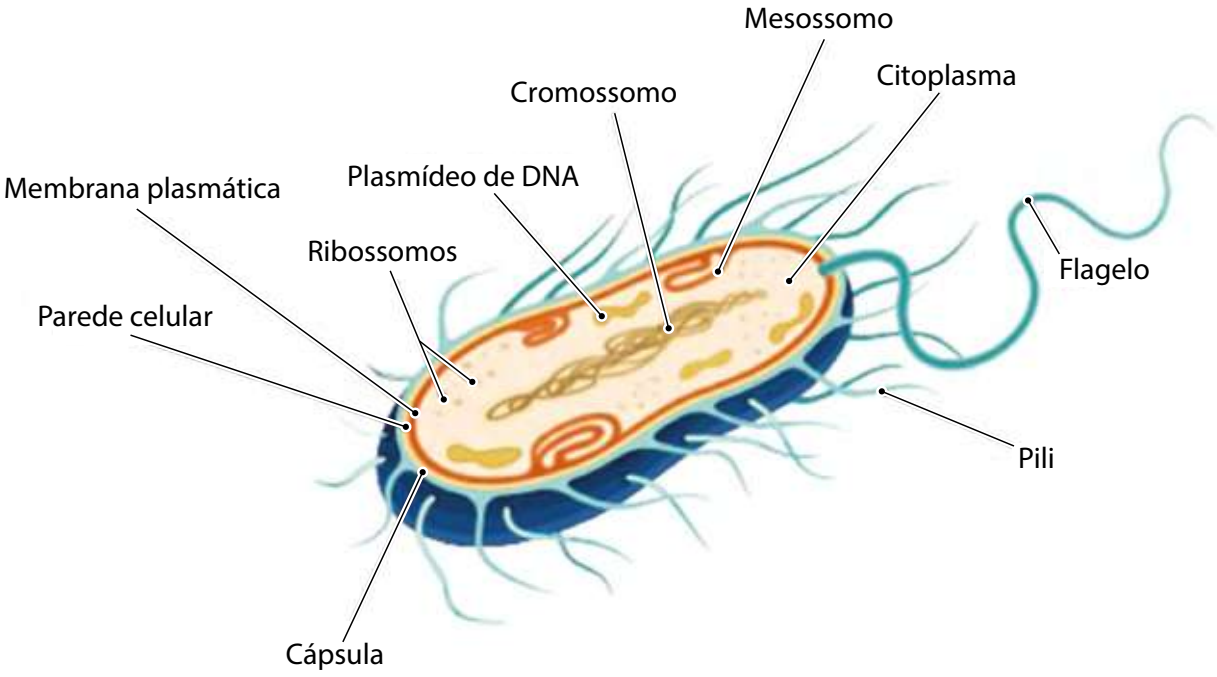


Figura 14 - Imagem ilustrativa de uma célula procarionte (bactéria) / Fonte: Caparros (2019, p. 31).

Descrição da Imagem: a imagem representa a bactéria, em sua forma oval cuja sua camada mais externa, denominada cápsula, está em azul e possui várias projeções em seu entorno em forma de pelos cuja denominação é Pili. Ainda, em uma das extremidades da bactéria, está um flagelo, com formato serpenteado, representando movimento. Abaixo da cápsula há uma parede celular, composta de peptideoglicano em cor amarela, e, abaixo desta, a membrana plasmática em laranja. Dentro da bactéria, encontra-se o citoplasma distribuído uniformemente em cor rosada. Mergulhado no citoplasma, temos os ribossomos, pequenos pontos amarelos. Ainda encontramos o mesossomo, uma pequena invaginação da membrana plasmática, o plasmídeo, que é um pequeno DNA circular na cor bege, e o cromossomo, representado por um emaranhado de linhas na cor marrom, também disperso no citoplasma.

No interior celular de um procarioto, além do DNA genômico, existem pequenas moléculas de DNA circular denominados plasmídeos, que possuem genes que lhes conferem resistência a antibióticos. Esses genes podem ser copiados e transferidos a outras bactérias na **conjugação bacteriana** (Figura 15).

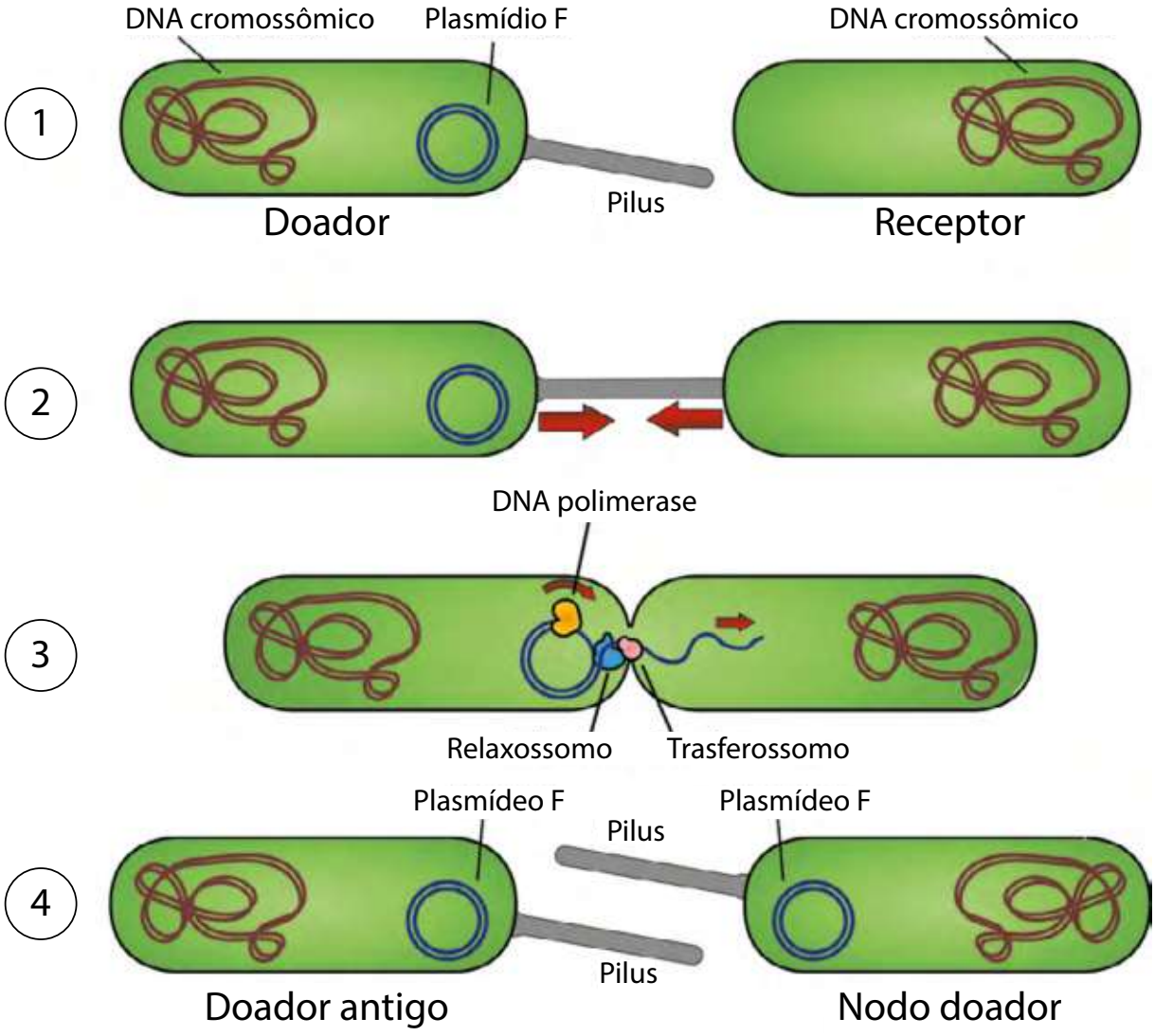


Figura 15 - Conjugação bacteriana / Fonte: Wikimedia Commons (2021).

Descrição da Imagem: a imagem representa a conjugação bacteriana. Dentro da bactéria doadora (a que transfere o plasmídeo), está representado o DNA genômico em forma de um emaranhado de linhas vermelhas, e um plasmídeo em forma de anel azul, além do pilus, representado em forma de um bastão cinza conectado na bactéria doadora. Na sequência, a bactéria doadora conecta-se com a receptora por meio da conexão do pilus. A bactéria doadora realizará uma cópia do seu plasmídeo, por meio da enzima DNA polimerase, que está representada por uma bola amarela conectada no plasmídeo, e, na sequência, transfere essa cópia para a bactéria receptora por dentro da conexão realizada pelo pilus. A bactéria receptora, agora, possui uma cópia do plasmídeo, e poderá transferi-lo a outras bactérias, tornando-se uma doadora.

Em alguns casos, verifica-se a presença do mesossomo, uma invaginação da membrana plasmática celular. Essa estrutura tem ocorrência nas bactérias Gram-positivas (detentoras de uma parede celular espessa e uma membrana plasmática) e em algumas Gram-negativas (detentoras de duas membranas plasmáticas com uma parede celular fina entre elas) (Figura 16). Os mesossomos profundos encontram-se ligados ao DNA genômico celular. Essa estrutura está envolvida com a duplicação do DNA e no processo da divisão da célula. Função diferente é encontrada em mesossomos com pouca penetração na célula, estes não estão ligados ao material genético, mas parecem estar envolvidos na secreção de enzimas celulares importantes (PELCZAR *et al.*, 1997).

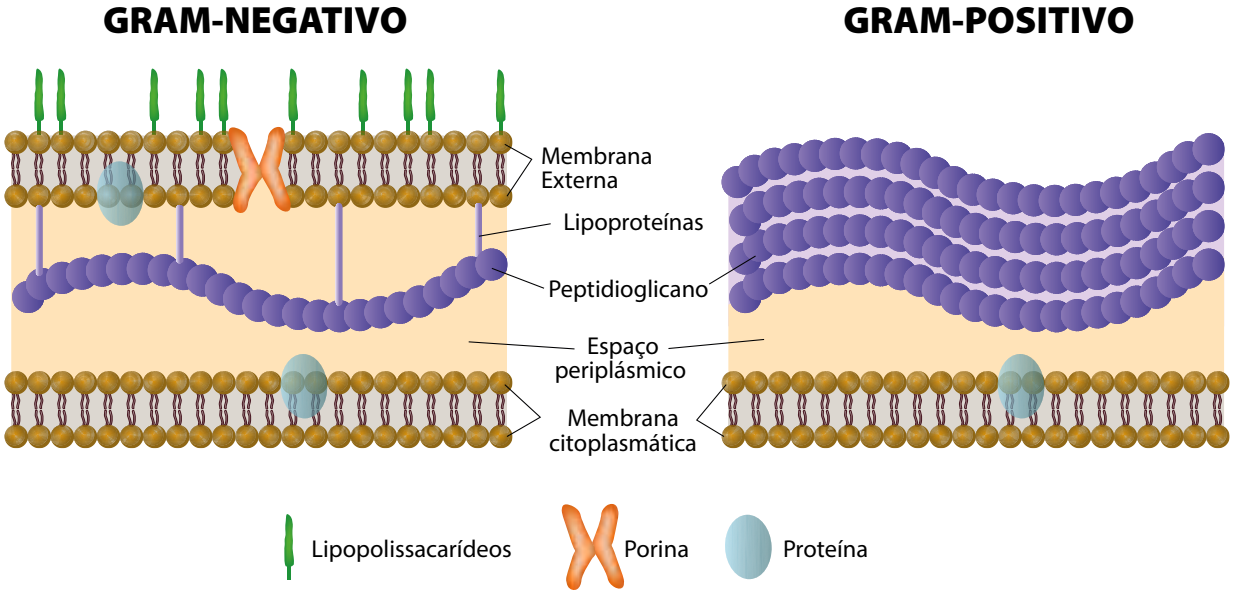


Figura 16 - Esquema ilustrativo das membranas celulares bacterianas que classificam as bactérias em Gram-positivas e Gram-negativas

Descrição da Imagem: do lado esquerdo da figura, temos a representação de uma pequena porção da membrana plasmática e parede celular da bactéria Gram-negativa, e, do lado direito da imagem, de uma bactéria Gram-positiva. A Gram-negativa possui parede celular fina de peptidoglicano (proteína e glicídio), representada por bolas roxas, entre duas membranas plasmáticas, uma interna e outra externa à bactéria, sendo que cada membrana plasmática possui uma bicamada de fosfolipídios, semelhante à cabeça de um alfinete com duas agulhas, que seriam as caudas de ácidos graxos hidrofóbicos. A Gram positiva possui apenas uma parede celular e uma membrana plasmática. A parede celular é externa bem espessa, representada na imagem por quatro camadas e bolinhas roxas. Abaixo da parede celular existe apenas uma membrana plasmática igual à da Gram-positiva.

As **bactérias Gram positiva** e **Gram negativas** foram assim denominadas, devido ao bacteriologista dinamarquês Hans Christian Gram (1853-1938), que desenvolveu a técnica de coloração que combina dois corantes que reagem, diretamente, com a parede celular bacteriana. Se a estrutura for simples, com apenas uma membrana plasmática e uma parede celular, após a coloração, as bactérias coram com a violeta de genciana, ficam roxas e são determinadas de Gram Positiva. As bactérias ***Streptococcus sp***. e ***Staphylococcus sp***. são exemplos de Gram-Positiva. Agora, se a bactéria possuir uma estrutura complexa, com a presença de uma parede celular com duas membranas celulares, ela se cora com Safranina e fucsina básica, ficando com a cor vermelha. ***Escherichia coli*** e ***Salmonella*** sp. são exemplos de bactérias Gram-Negativas. Essa técnica é utilizada por médicos para adotar as melhores formas de tratar a infecção.
Fonte: Pelczar ***et al***. (1997).

Algumas células procariontes são capazes de produzir carboidratos por um processo semelhante à fotossíntese, denominado fotossíntese bacteriana. Essas células possuem membranas tilacoides paralelas em seu interior ricas em clorofilas, mais especificamente, a bacteriofila (Figura 17).



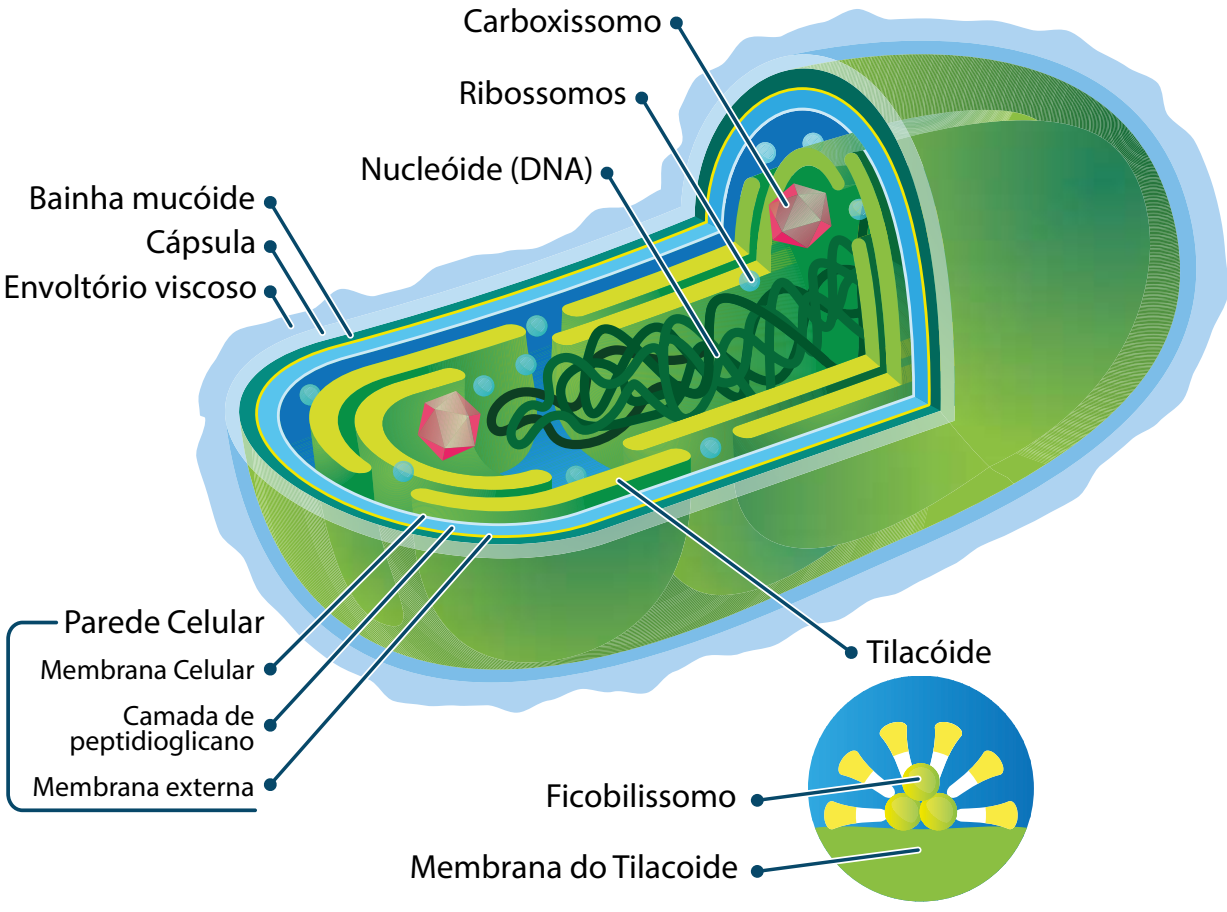


Figura 17 - Cianobactéria

Descrição da Imagem: a figura apresenta a cianobactéria de estrutura oval, representada pela cor verde. Da parte externa para a interna, existem camadas, iniciando pelo envoltório viscoso, seguido pela cápsula, bainha mucoide, membrana celular, camada de peptideoglicano (parede celular) e membrana interna. Dentro da cianobactéria, existem camadas sobrepostas na cor verde por toda sua extensão, suas membranas são denominadas de tilacoides ricas em ficobilissomos, que possuem pigmento para captação da luz solar e realização da fotossíntese. Na parte mais interna da cianobactéria, está o nucleoide com o DNA na cor verde escuro, em formato de linhas emaranhadas. Os ribossomos aparecem em forma de bolinhas azuis por toda a parte interna da célula e, ainda, duas estruturas icosaédricas na cor rosa representado os carboxissomos.

No processo de evolução das células, descritos na Teoria da Endossimbiose, seriada de Lynn Margulys, na década de 60, as **células eucariontes** (do grego *eu* = verdadeiro; e *karyon* = núcleo) tiveram seu desenvolvimento das células procariontes e são caracterizadas por possuírem um núcleo celular cuja membrana denomina-se carioteca, além da membrana plasmática envolvendo o citoplasma. Outra característica importante é a presença de organelas membranosas em seu interior, em que cada uma dessas organelas possuem um papel distinto, o que amplia a eficiência celular nos processos metabólicos. Com exceção do Reino Monera, todos os outros reinos são constituídos por organismos eucariontes unicelulares ou multicelulares, mas tomaremos como exemplos as células animal e vegetal para nossos estudos (Figuras 18 e 19).

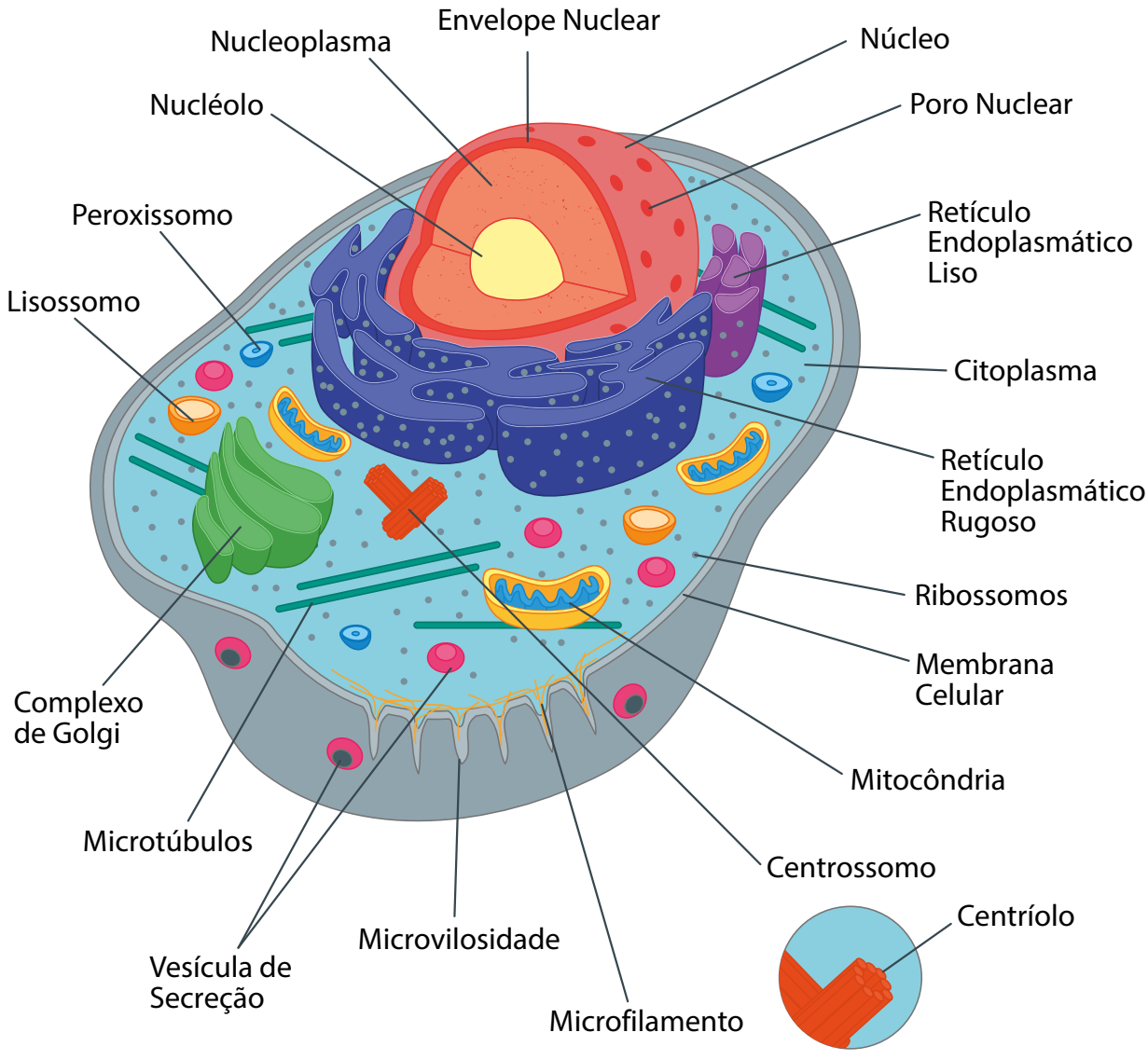


Figura 18 - Estrutura da célula animal

Descrição da Imagem: a imagem representa uma célula animal, com formato arredondado irregular na cor cinza, que representa a membrana plasmática, na parte inferior da célula, e microvilosidades, que são pequenas projeções em forma de dedos. No centro celular está o núcleo representado um uma bola rosada com poros, e em seu interior o nucléolo arredondado amarelo. Entre o núcleo e a membrana plasmática, estão as organelas distribuídas de forma irregular. Os ribossomos estão representados por pontos cinzas, a mitocôndria está representada em forma oval amarela, os dois centríolos estão representados por dois tubos marrons em forma perpendicular, os microtúbulos estão em forma de bastões finos verdes, o complexo de Golgi também é verde, porém em forma de quatro vesículas achatadas umas sobre as outras. Os lisossomos e os peroxissomos são representados por pequenas bolas amarelas e azuis, respectivamente. No entorno do núcleo, encontra-se o retículo endoplasmático rugoso, com formato de sacos achatados conectados com pequenos pontos cinzas sobre sua membrana, que são os ribossomos. Após, está presente o retículo endoplasmático liso, na cor roxa, semelhante ao retículo endoplasmático rugoso, porém sem os ribossomos.

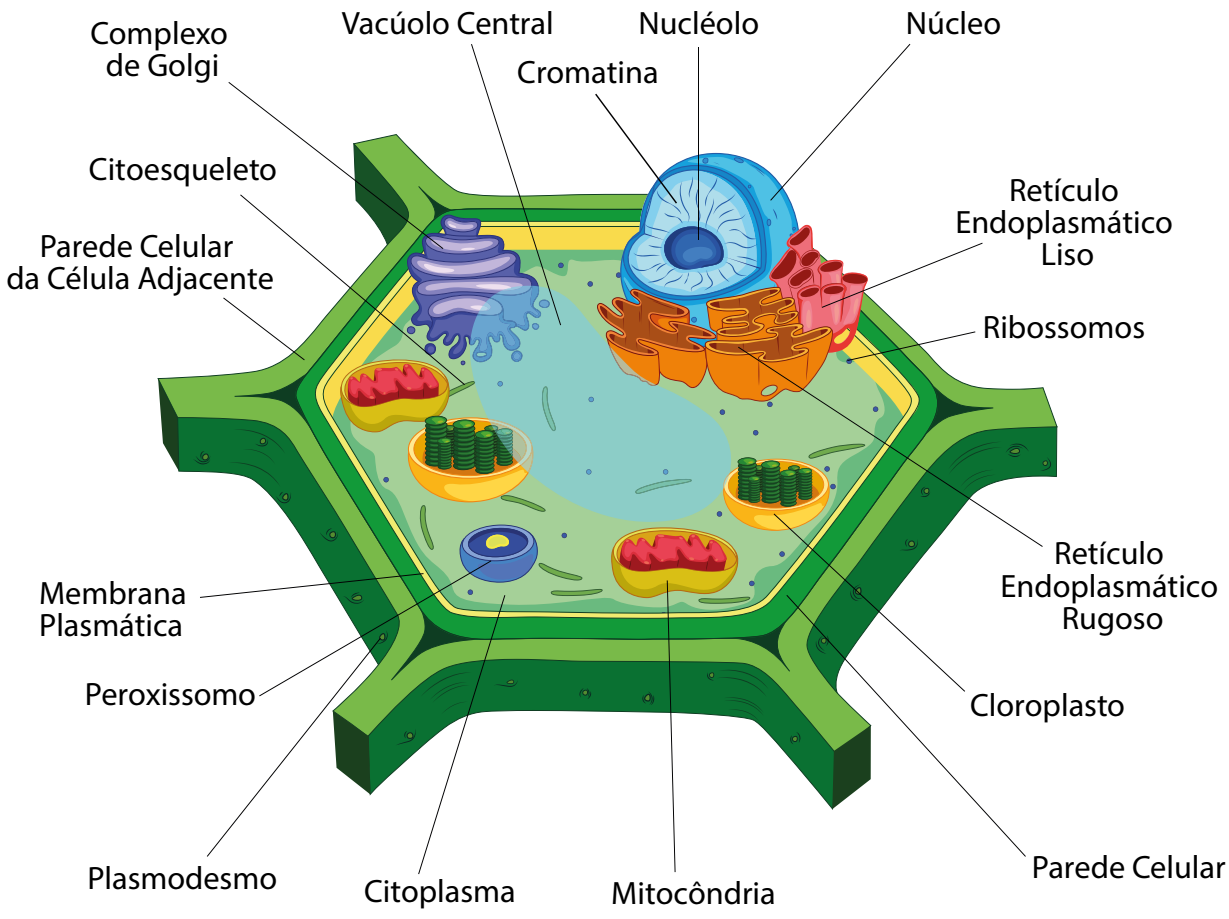


Figura 19 - Figura ilustrativa da célula vegetal

Descrição da Imagem: a imagem representa uma célula vegetal, com formato geométrico (pentágono). Na parte mais externa, está presente a parede celular na cor verde, e, na parte interna dessa, a membrana plasmática na cor amarela. No centro celular está o núcleo representando uma bola azul, e, em seu interior, o nucléolo arredondado azul escuro. Entre o núcleo e a membrana plasmática, estão as organelas distribuídas de forma irregular. Os ribossomos estão representados por pontos verdes, a mitocôndria está representada em forma oval amarela, com suas estruturas internas vermelhas, o complexo de Golgi é roxo, em forma de cinco vesículas achatadas umas sobre as outras. Os peroxissomos são representados por pequenas bolas azuis. No entorno do núcleo, encontra-se o retículo endoplasmático rugoso, com formato de sacos marrons achatados conectados uns aos outros. Após, está presente o retículo endoplasmático liso na cor rosa, semelhante ao retículo endoplasmático rugoso. Ainda no interior celular, está o vacúolo bem grande na cor azul transparente, os cloroplastos na cor amarela e, em seu interior, o grana, que parece uma pilha de moedas verdes.

Nas figuras anteriores, nós podemos observar as semelhanças e as diferenças entre as células animal e vegetal, ambas eucariontes. Agora, detalharemos, de forma simplificada, suas estruturas para compreendermos a função de cada uma delas? Apesar da diversidade, todas as células possuem características que são compartilhadas: o material genético (DNA) responsável por carregar todas as características hereditárias da espécie; a membrana plasmática, que delimita a célula; e o citoplasma, formado por um líquido gelatinoso, onde todas as estruturas internas das células estão mergulhadas.

No citoplasma das células eucarióticas existem várias estruturas mergulhadas denominadas organelas, além de redes de tubos e filamentos proteicos que dão origem ao citoesqueleto. As organelas

citoplasmáticas possuem funções distintas na célula, porém trabalham em harmonia para que tudo funcione em seu perfeito estado, como se fosse uma fábrica, desde a recepção de matéria-prima, processamento e destinação do produto já pronto para uso. Utilizando essa analogia para exemplificar a dinâmica das estruturas internas celulares, estudaremos a seguir a estrutura e o funcionamento de cada uma das organelas eucarióticas.

A **mitocôndria** é uma organela esférica e alongada comum das células eucariontes, são detentoras de duas membranas, sendo sua membrana interna apresentada com dobras, dando origem às cristas mitocondriais (Figura 20). Essa organela possui DNA próprio e é responsável pela produção de ATP (adenosina trifosfato), uma molécula rica em energia utilizada em diversos processos celulares, como a contração muscular.

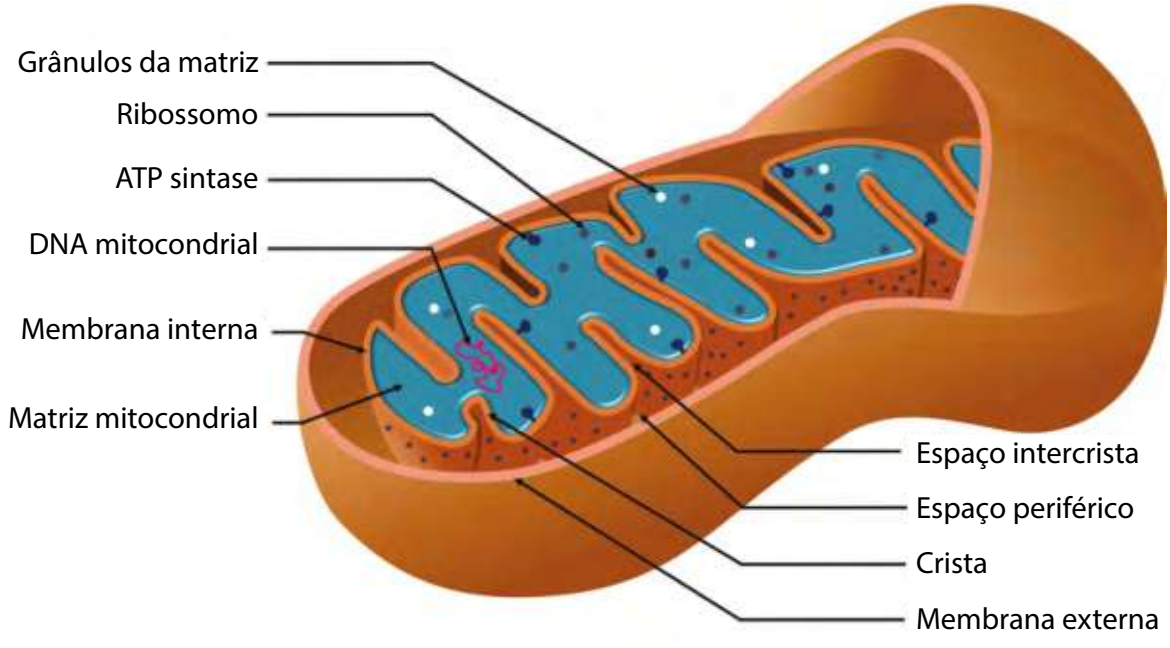


Figura 20 - Morfologia da mitocôndria

Descrição da Imagem: a imagem está representando uma mitocôndria em corte longitudinal com formato oval. A parte externa está presente na membrana mitocondrial. Sua membrana interna tem forma sinuosa, dando origem às cristas mitocondriais. Nessa membrana, ainda estão presentes a ATP sintase em forma de uma agulha com cabeça azul. Dentro da matriz mitocondrial, na parte interna da mitocôndria, estão presentes ribossomos em forma de bolinhas cinzas e o DNA mitocondrial em forma de um emaranhado de linhas rosas.

Os **ribossomos** são organelas não membranosas compostos por RNAr e proteínas, que podem ser encontradas livres no citoplasma ou associadas ao retículo endoplasmático rugoso. O ribossomo possui duas partes, denominadas subunidade maior e subunidade menor, que ficam conectadas juntas ao RNAm, durante a síntese proteica (Figura 21).

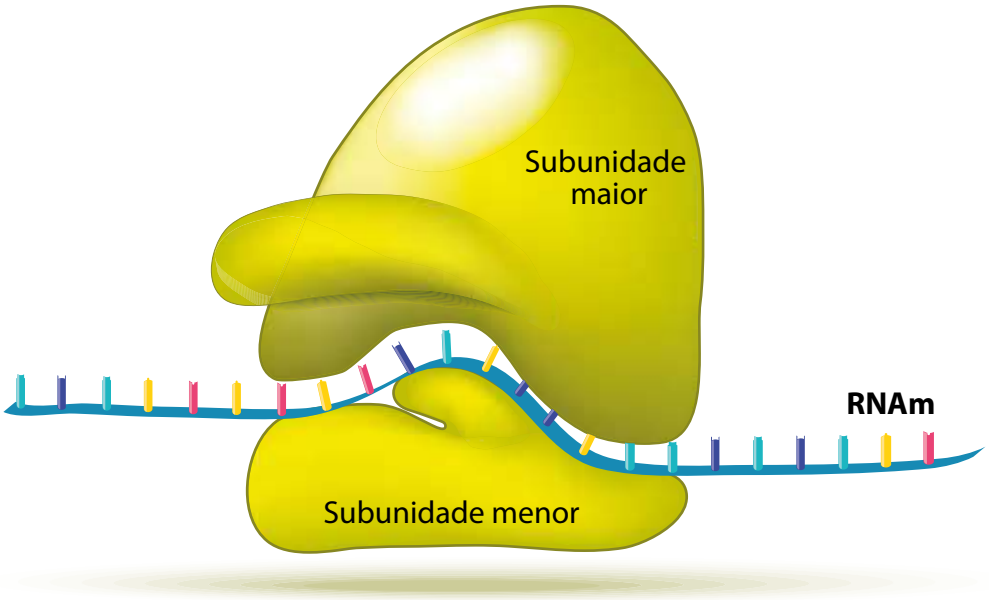
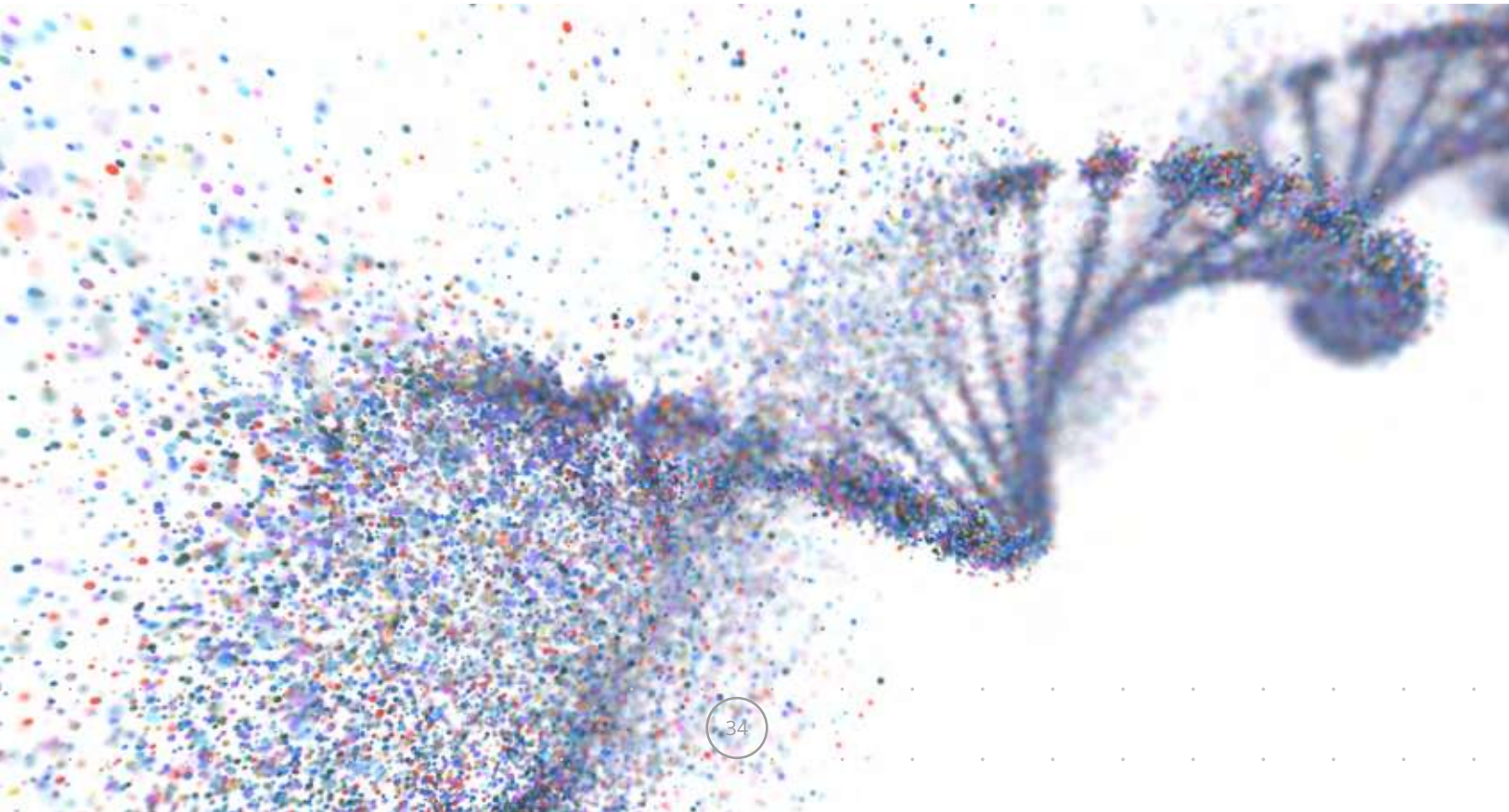


Figura 21 - Estrutura maior e menor do ribossomo

Descrição da Imagem: a imagem está representando um ribossomo conectado ao RNA mensageiro, possui duas subunidades, e a subunidade maior está voltada para cima, com formato irregular semelhante à metade de uma bola. Na sua parte inferior, está a subunidade menor, em formato oval, com uma saliência em seu meio. Entre as duas subunidades está presente um RNA mensageiro, semelhante a uma escada com apenas um dos lados.

O **retículo endoplasmático rugoso (RER)** é uma organela membranosa localizada logo após o núcleo celular, composta por vesículas achatadas e túbulos conectados, sendo que seu interior é composto por cisternas. Essa organela possui ribossomos na parte externa de sua membrana, que são responsáveis pela síntese de proteínas (Figura 22).



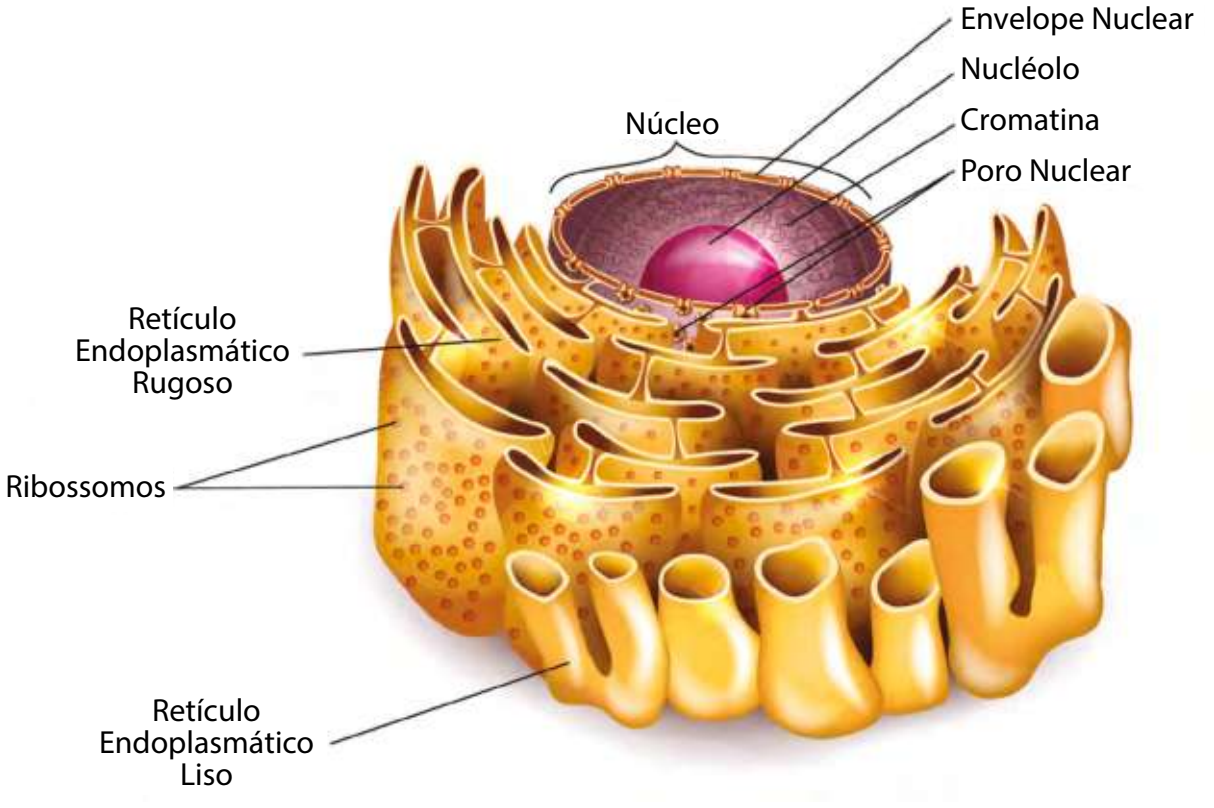


Figura 22 - Imagem ilustrando a morfologia do núcleo celular e a integração entre os retículos endoplasmáticos rugoso e liso

Descrição da Imagem: a imagem representa o núcleo interligado ao retículo endoplasmático rugoso e, na sequência, o retículo endoplasmático liso. A imagem mostra em corte transversal o núcleo, expondo sua membrana plasmática em cor amarela, e, em seu interior, o nucléolo redondo na cor roxa. Seguido e conectado ao núcleo está o retículo endoplasmático rugoso, com membranas em formas de cisternas rugosas, com os ribossomos em forma de bolinhas amarelas. Na sequência, está o retículo endoplasmático liso, em forma de túbulos, em seu entorno está sua membrana amarela, conectadas.

O **retículo endoplasmático liso (REL)** é constituído de túbulos conectados que continuam a partir do RER (Figura 22). O REL é responsável pela síntese de moléculas orgânicas (lipídeos) como esteroides e fosfolipídios que serão incorporados na membrana plasmática, por meio da formação de vesículas no complexo de Golgi, além de serem bem desenvolvidas nos hepatócitos (células do fígado) cuja função é a detoxificação do organismo, por meio da acetilação, metilação, conjugação ou oxidação.

O **Complexo de Golgi (CG)** é uma organela composta por vesículas achatadas sobrepostas umas às outras e tem como função a recepção de moléculas produzidas pelos REL e RER, pela sua face CIS. As moléculas, após processamento pelo CG, são liberadas pela face TRANS, por meio de vesículas secretadas, que podem seguir duas vias: a da secreção constitutiva (não-regulada) ou a secreção regulada.

A via de secreção constitutiva é o processo em que as substâncias são secretadas continuamente e, imediatamente, sofrem exocitose, sem a necessidade de um estímulo, nesse tipo de secreção, as vesículas passam a fazer parte da membrana plasmática, sendo um dos principais processos do crescimento celular. Um exemplo é a secreção de albumina pelos hepatócitos do fígado (Figura 23).

Ao contrário, na secreção regulada, as vesículas carregadas de moléculas ficam retidas no citoplasma, aguardando o estímulo de uma substância indutora ou sinal que ordene sua liberação. Essa secreção é importante para a regulação da liberação de enzimas digestivas, hormônios e neurotransmissores, possibilitando que o organismo como um todo se adapte frente a diferentes condições fisiológicas. Um exemplo é a insulina secretada pelas células beta do pâncreas, em que deixam o CG na forma de pré-insulina (inativa), ficam acumuladas em vesículas imaturas, passam por clivagens peptídicas para atingir a forma madura (pró-insulina), e, por fim, se convertem em insulina ativa, secretadas por exocitose quando há aumento da glicemia sanguínea (Figura 23).

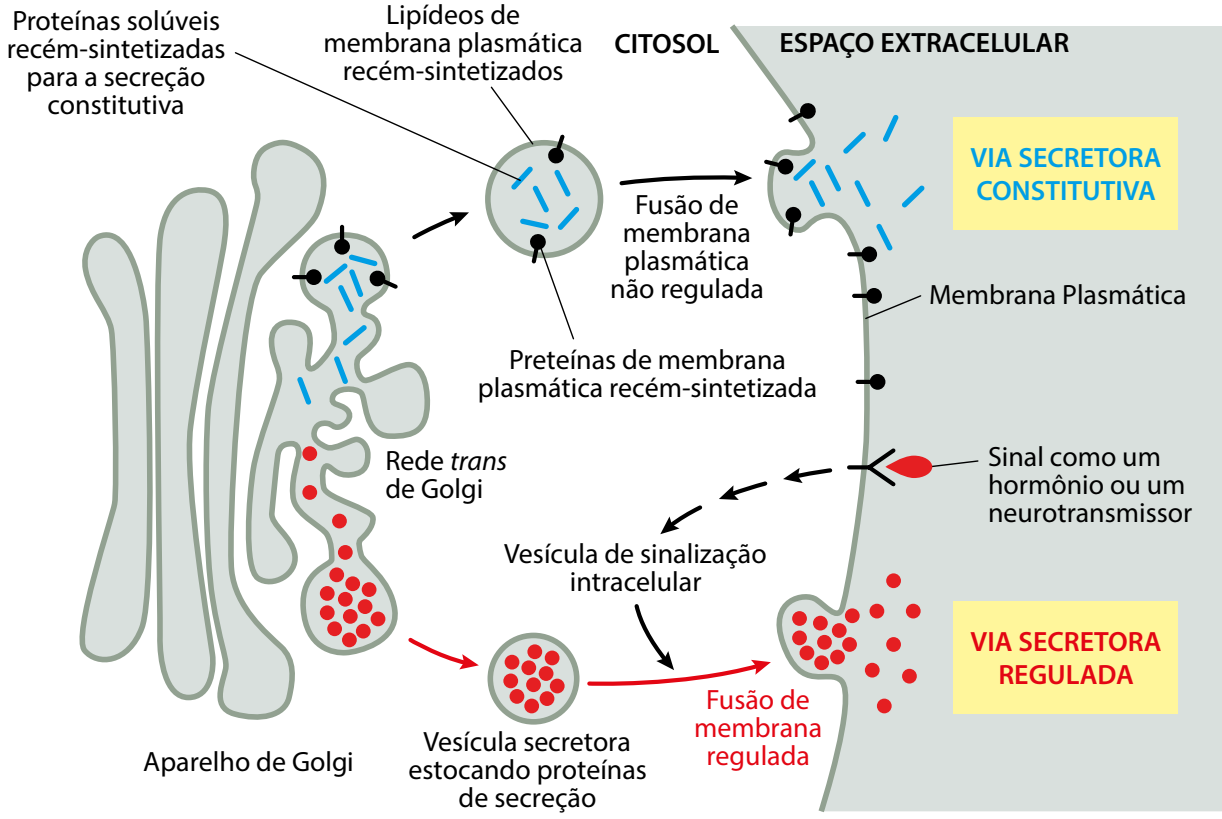


Figura 23 - Esquema demostrando os destinos de vesículas que saem da face trans do dictiossomo do Complexo de Golgi
Fonte: Alberts et al. (2017, p. 752).

Descrição da Imagem: a imagem representa o processo de exocitose de vesículas secretoras do complexo de Golgi. Do lado esquerdo da imagem, está o complexo de Golgi, representado por sacos achatados, na cor cinza. Sua face trans está voltada para a direita, com formação de vesículas a partir de sua membrana. Acima do complexo de Golgi, está sendo liberada uma vesícula com interior carregado de proteínas solúveis recém-sintetizadas em forma de bastões azuis, contemplando a secreção constitutiva. Abaixo do complexo de Golgi está sendo liberada outra vesícula, mas essa composta por proteínas de secreção, representadas por bolinhas vermelhas. Essa vesícula é liberada mediante sinal hormonal com reconhecimento na membrana plasmática celular. Assim que é recebido esse estímulo hormonal, a vesícula é incorporada na membrana plasmática, liberando as proteínas para o meio externo. Esta via é a da secreção regulada.

Os **lisossomos** (do grego *lysis* = dissolução, e *soma* = corpo) são organelas membranosas globulares que digerem materiais incorporados por endocitose, ou, ainda, elementos da própria célula (autofagia). Eles realizam digestão de substâncias por duas vias distintas:

- **Via endocítica**: moléculas são englobadas por pinocitose (do grego *pínem* = beber) que é o englobamento de partículas líquidas, por meio da endocitose, na qual ocorrerá o reconhecimento da partícula pelos receptores de membrana e seu englobamento pela invaginação da membrana celular, realizada por movimentos do citoesqueleto, e, finalmente, a formação da vesícula, que será liberada no citoplasma, formando o pinossomo, e, ainda, a separação prévia de seus receptores pelos endossomos.
- **Via fagocítica**: ocorre a incorporação de partículas sólidas e grandes, como microrganismos, sem necessidade do uso de receptores; o lisossomo funde-se a essa vesícula, originando o fagossomo. Este processo é comum em células de defesa do nosso organismo, como nos macrófagos e neutrófilos (DE ROBERTIS; HIB, 2012) (Figura 24).

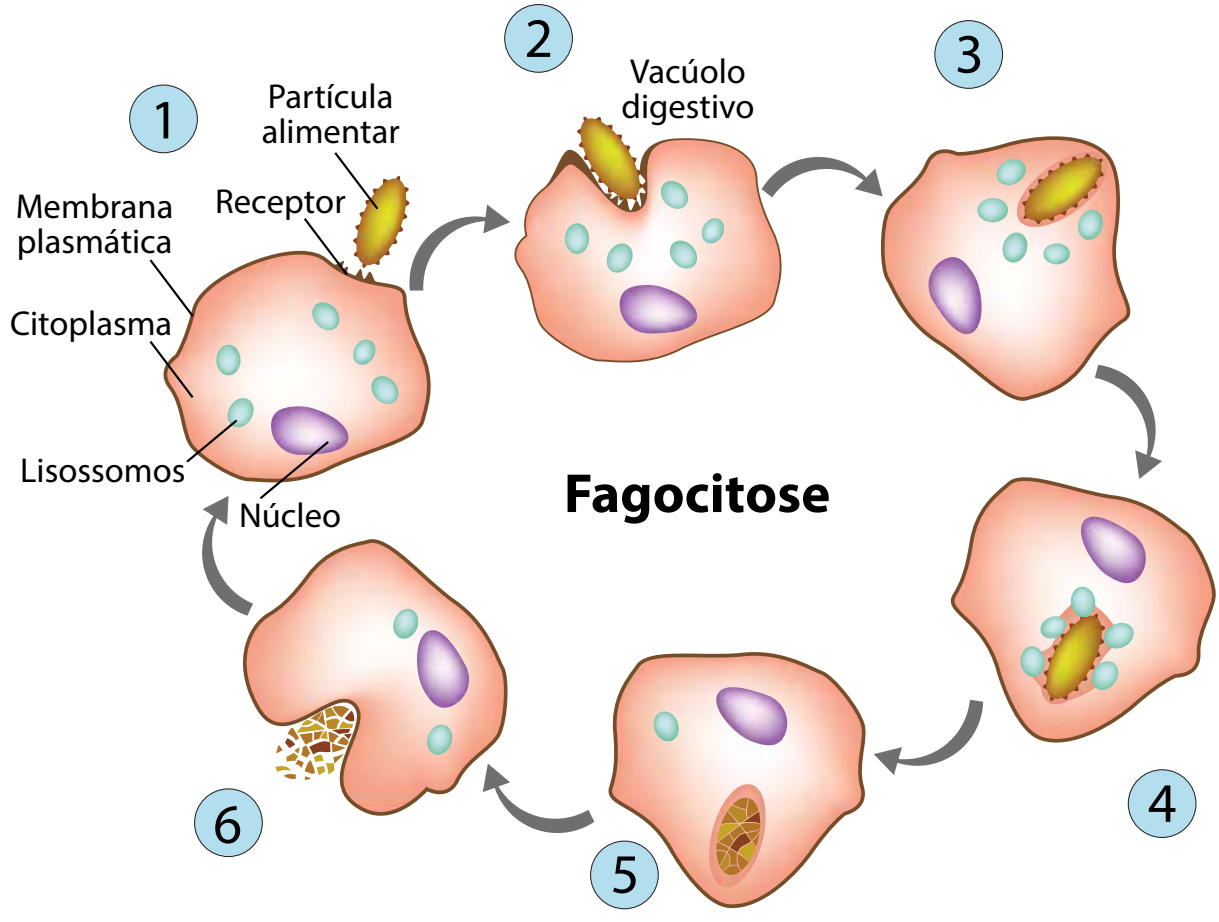


Figura 24 - Processo de endocitose com representação da fagocitose (heterofagia)

Descrição da Imagem: a imagem ilustra o processo de endocitose por fagocitose e exocitose. Todo o processo é representado por seis células rosas com formato arredondado irregular, em seu interior, estão o núcleo celular roxo e cinco lisossomos representados por bolinhas azuis. Na célula 1, a partícula que será digerida entra em contato com os receptores da membrana celular. A célula 2 apresenta uma invaginação em sua membrana plasmática para englobamento da partícula reconhecida. Na célula 3, a partícula englobada forma uma vesícula no interior celular, denominada fagossomo. A célula 4 representa a formação do fagolisossomo/vacúolo digestivo com a associação dos lisossomos no fagossomo. Na célula 5, o vacúolo digestivo apresenta a partícula englobada toda digerida. Na célula 6, o vacúolo digestivo se conecta à membrana plasmática e libera os restos da digestão para o exterior, por exocitose.

As enzimas hidrolíticas dos lisossomos atuam em pH ácido, portanto, após o englobamento das partículas e a formação de fagossomos ou pinossomos, ocorre a ativação da bomba de prótons (H^+) existentes nas membranas lisossomais e a redução do pH~5. Ao final, o produto da digestão será liberado para o exterior celular por exocitose (Figura 24).

O processo de fagocitose é muito importante na digestão de células com mutações genéticas, como no gene P-53, encontrado no cromossomo dezessete humano. Esse gene é um supressor tumoral responsável pela apoptose celular (morte celular programada), pelo controle do ciclo celular e pelo reparo de DNA. Células com defeito neste gene não são capazes de controlar a proliferação celular, originando células geneticamente instáveis, levando a alterações como neoplasias e hemopatias (câncer). Macrófagos, que são células de defesa do organismo, reconhecem as células defeituosas, por meio de sinais químicos e iniciam o processo de defesa realizando a fagocitose das células tumorais, no entanto, se esse processo for insuficiente, devido à replicação muito elevada dessas células tumorais, aparecem os cânceres, detectados por exames médicos e que necessitam de cuidados especiais.
Fonte: Cavalcanti Júnior, Klumb e Maia (2002).

Os processos de pinocitose e endocitose são denominados de heterofagia, pois ocorre a digestão de componentes externos à célula. No entanto, estruturas internas da própria célula também podem passar pelo processo de digestão, que nesse caso é denominado de autofagia.

A autofagia tem início com a formação do autofagossomo com o auxílio do REL, fornecendo uma porção da membrana para envolver a organela que será degradada. Essas vesículas recebem o pré-lisossomo, que terá a redução do pH devido à bomba de prótons e realizará a digestão por meio das enzimas hidrolíticas, como ocorre no processo de heterofagia.

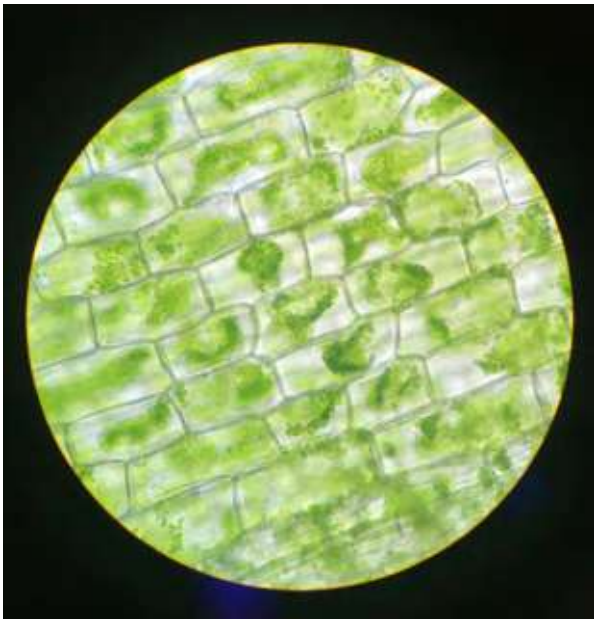
A autofagia pode ser observada em fenômenos de regressão e involução de tecidos durante a embriogênese e metamorfose, como em embriões de mamíferos com a eliminação das membranas interdigitais e regressão da cauda de girinos (anfíbios). Os **peroxissomos** são organelas globulares com presença de enzimas oxidativas em seu interior que transferem átomos de hidrogênio do substrato (R) para o oxigênio, objetivando **neutralizar** o substrato, originando como produto o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), conforme apresentado na reação a seguir:

$$\underset{\text{Substrato}}{RH_2} + \underset{\text{Oxigênio}}{O_2} \longrightarrow R + \underset{\text{Peróxido de hidrogênio}}{H_2O_2}$$

Os peroxissomos possuem, ainda, a enzima catalase capaz de converter o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que é tóxico à célula, em H_2O (água) e O_2 (oxigênio):

$$\underset{\text{Peróxido de hidrogênio}}{2\,H_2O_2} \longrightarrow \underset{\text{Água}}{2\,H_2O} + \underset{\text{Oxigênio}}{O_2}$$





As reações realizadas pelos peroxissomos são de extrema importância para processos e destoxificação, que, no caso dos humanos, ocorre principalmente no fígado, nas células denominadas hepatócitos. Células eucariontes, como plantas e algas, possuem uma pequena organela membranosa denominada **cloroplasto** (Figuras 25 e 26).

Figura 25 - Foto microscópica de células vegetais

Descrição da Imagem: a imagem é a fotografia em microscópio de células vegetais. As células vegetais são estruturas geométricas retangulares, arranjadas umas às outras, como se fossem tijolos em uma parede. Delimitando cada uma das células (entre elas) está uma linha transparente, que é a parede celular. No interior de cada célula, é possível notar aglomerados de pontos verdes, sendo que cada ponto desse é um cloroplasto.

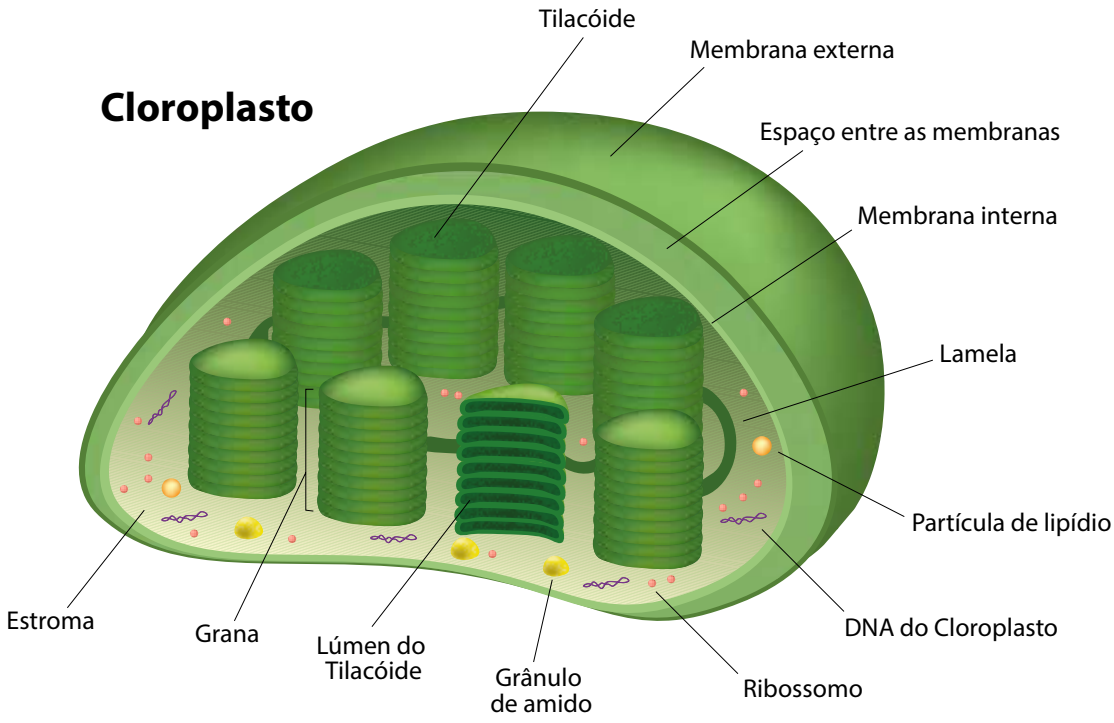


Figura 26 - Estrutura interna do cloroplasto

Descrição da Imagem: a imagem ilustra um cloroplasto com forma arredondada e corte longitudinal, em que expõem seu meio interno. Na parte mais externa, está a membrana na cor verde, seguida pela membrana interna, também na cor verde. Entre essas membranas, existe um pequeno espaço. A sua região interna é o estroma, um líquido transparente. Mergulhado no estroma estão presentes oito Grana ou Granum, que são tilacoides empilhados, semelhantes a moedas empilhadas, sendo que essas pilhas são conectadas umas às outras por um filamento semelhante a um cano, tudo na cor verde. Ainda, no estroma, estão presentes partículas de lipídios, que são pequenas bolas amarelas, DNA, semelhante a linhas emaranhadas roxas, grânulos de amido e forma de bolas pequenas e amarelas e ribossomos, representados por pontos rosados dispersos.

Estas organelas apresentam duas membranas lipoprotéicas (interna e externa), genoma próprio, ribossomos e proteínas em sua matriz interna denominada estroma. A membrana externa apresenta porinas, que são proteínas especializadas na passagem de pequenas moléculas, já a membrana interna é seletiva, pois para a passagem de íons e metabólitos são necessários transportadores específicos. A membrana interna, ou membrana de tilacoides, possui uma série de vesículas achatadas (lamelas) empilhadas e conectadas umas às outras e são denominadas grana. Nesta estrutura, encontram-se os pigmentos de clorofila, responsáveis pela captação da luz do Sol no processo de fotossíntese (DE ROBERTIS; HIB, 2012; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012).

A fotossíntese é um processo químico em que há utilização da energia luminosa do Sol, o dióxido de carbono/gás carbônico atmosférico e água para síntese de matéria orgânica, que, por sua vez, será utilizada pela mitocôndria na respiração celular para síntese de ATP (adenosina trifosfato). Este processo fotossintético pode ser representado pela equação geral a seguir:

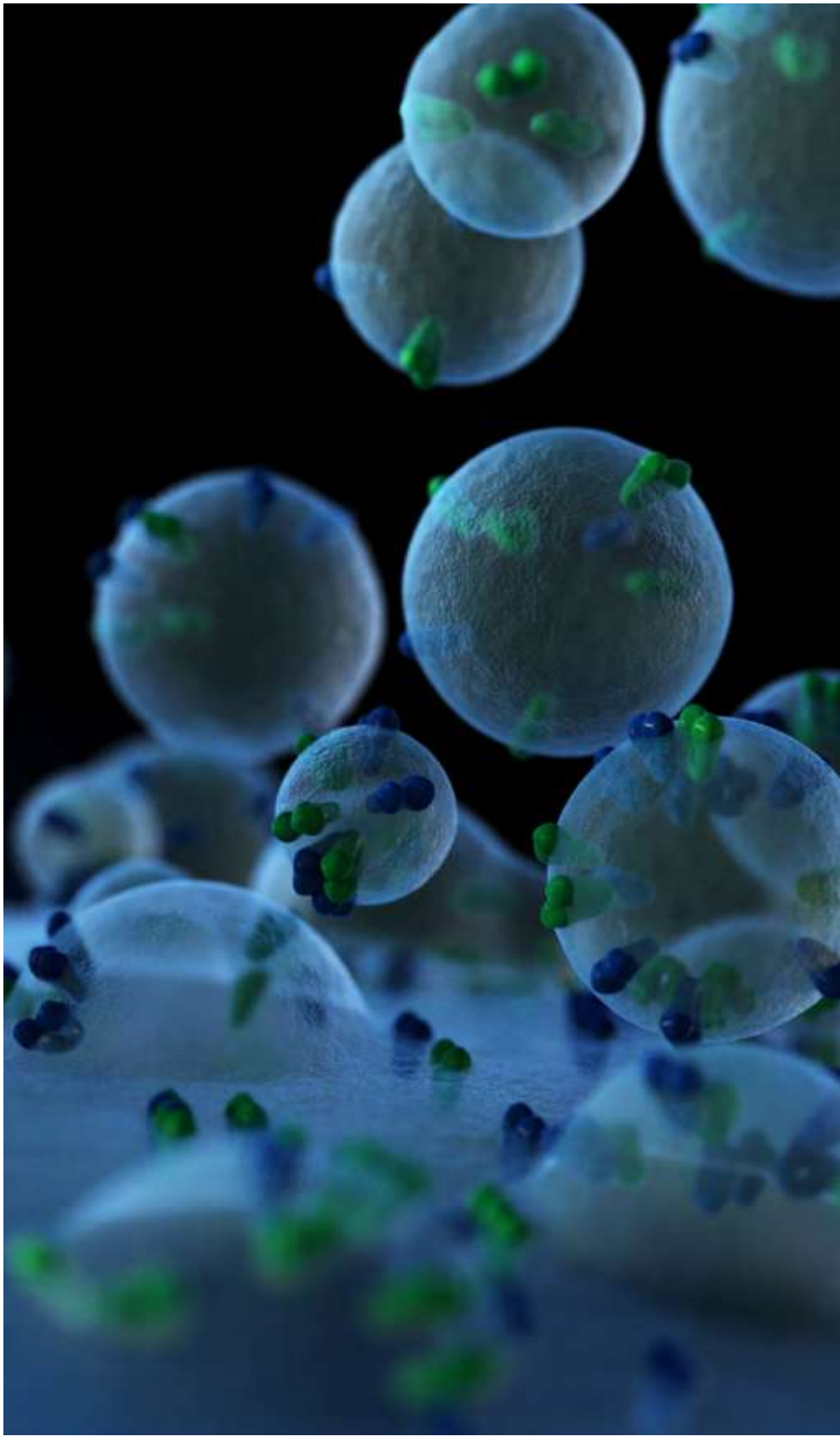
$$6CO_2 + 12H_2O \xrightarrow[\text{Cloroplasto}]{\text{Luz solar}} C_6H_{12}O_6 + 6\,O_2 + 6\,H_2O$$

Gás carbônico — Água — Glicose — Oxigênio — Água

Organismos eucariontes detentores de cloroplastos são denominados autótrofos, ou seja, sintetizam, a partir de compostos inorgânicos, a matéria orgânica necessária para produção de energia que será utilizada no metabolismo celular. A matéria orgânica produzida pela fotossíntese é a base da nutrição animal.

As células vegetais apresentam, entre outras organelas, **vacúolos**, que são estruturas delimitadas por uma membrana denominada tonoplasto. Sua função é a de reserva de substâncias e atuam na regulação osmótica. Assim, essa organela tem papel no controle da turgidez ou flacidez da célula (Figura 19).

Centríolos são estruturas não membranosas encontradas em células eucarióticas, com exceção de fungos e plantas. Nas células animais, ocorre a presença de um par de centríolos cilíndricos arranjados de forma ortogonal, envoltos por um material denominado material pericentriolar. Com tamanho aproximado de 0,5 µm de largura e 0,2µm de diâmetro, são compostos por tubulinas (proteínas) organizadas em nove conjuntos de microtúbulos triplos intimamente relacionados (LODISH *et al.*, 2014) (Figura 27).



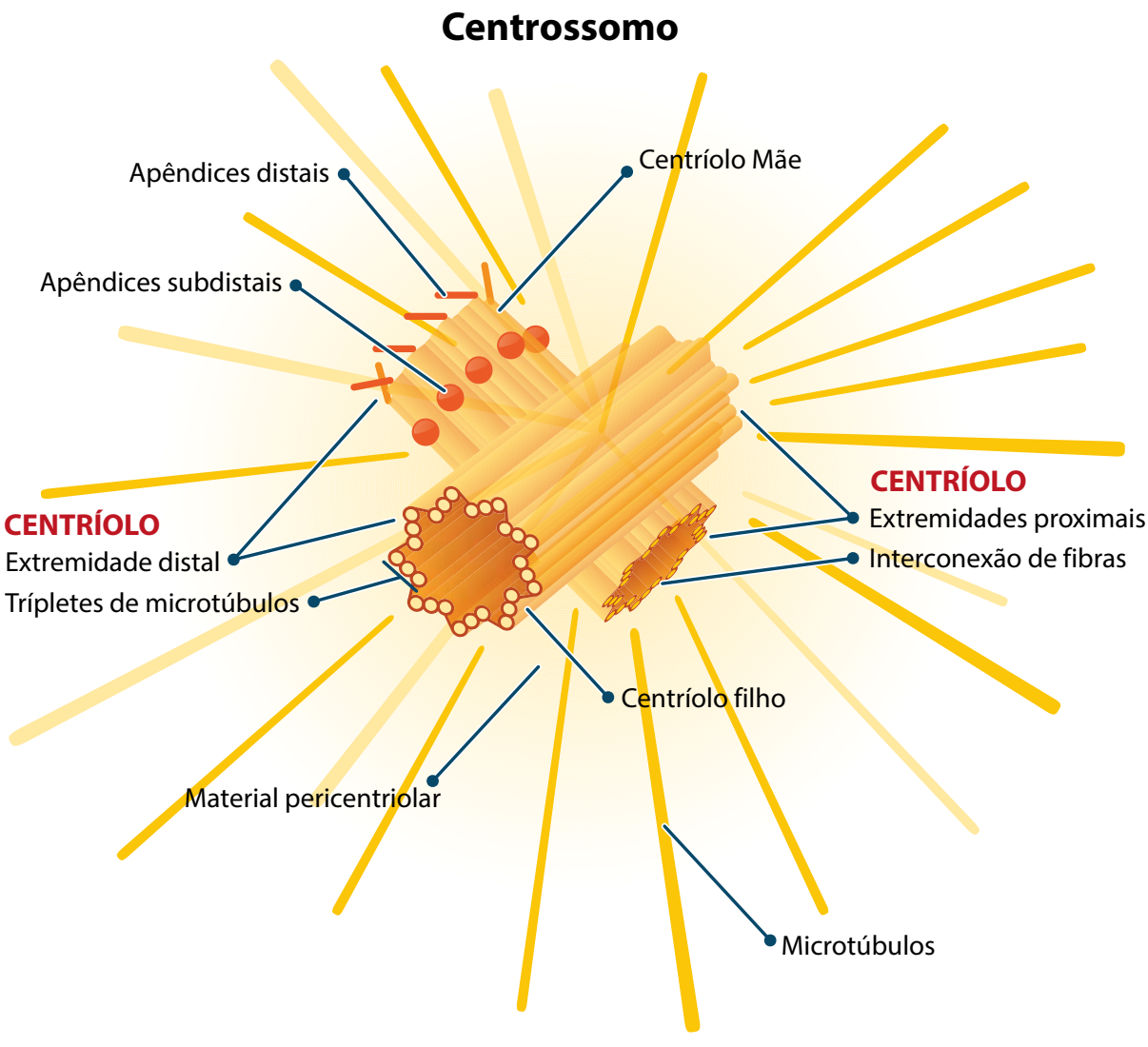


Figura 27 - Centríolo e a formação do centrossomo

Descrição da Imagem: a imagem representa o centrossomo celular, em que cada um dos dois centríolos, formados por nove tripletes intercaladas de microtúbulos, que parecem canudos, em posição diagonal entre as tripletes e conectadas entre elas formam um círculo fechado. Os dois centríolos estão de forma perpendicular um ao outro, com uma de suas extremidades próximas (extremidade proximal) e a outra extremidade distante (extremidade distal). Dos centríolos projetam-se fibras amarelas de forma irradiada, denominadas microtúbulos. O centríolo da parte de trás é denominado Centríolo Mãe, que é o mais antigo, e o centríolo da frente é o Centríolo Filho, pois é o mais jovem e se origina do centríolo mãe, durante a divisão celular.

Os centríolos participam da formação do centrossomo, uma estrutura próxima ao núcleo de onde se irradiam os microtúbulos do citoesqueleto e da formação de cílios e flagelos. No entanto sua função mais lembrada na literatura é no processo da divisão celular, na qual projetam as fibras do fuso mitótico (microtúbulos) que se conectam nos cinetócoros dos cromossomos para separação das cromátides irmãs, na mitose e meiose II e na separação dos cromossomos homólogos na anáfase da meiose I.

O **citoesqueleto** é composto por microtúbulos, filamentos de intermediários e filamentos de actina. Sua função é estruturar a célula, além da movimentação celular e de estruturas intracelulares (Figura 28).

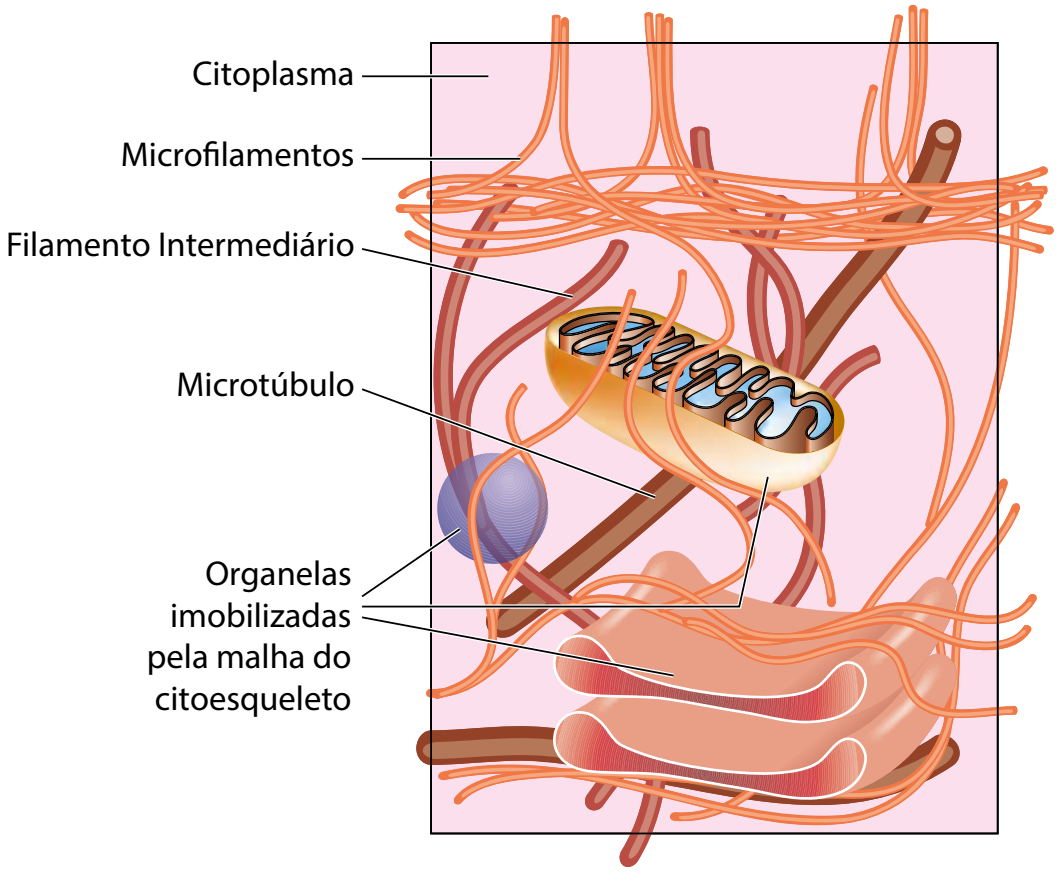


Figura 28 - Representação do citoesqueleto com destaque para os microfilamentos, filamentos intermediários e microtúbulos

Descrição da Imagem: a imagem representa a estruturação do citoesqueleto, no interior celular. A imagem está dentro de um quadro, em sua parte superior estão os microfilamentos de actina, representados por linhas rosadas atravessando de um lado ao outro da imagem, com ramificações voltadas para cima e algumas voltadas para baixo envolvendo organelas como mitocôndria, lisossomo e complexo de Golgi. Os filamentos intermediários são mais espessos, semelhantes a canudos marrons, espalhados de cima para baixo na imagem, em especial na parte do meio da figura. Por fim, temos os microtúbulos que são túbulos mais espessos que os filamentos intermediários e que estão dispersos em forma longitudinal e transversal, permeando os microfilamentos e os filamentos intermediários.

Os microtúbulos são estruturas formadas por proteínas globulares denominadas tubulinas, que se irradiam por todo o citoplasma a partir do centrossomo localizado próximo ao núcleo e estão envolvidos, especialmente, com a organização do citoplasma, a morfologia celular, o transporte interno de vesículas e organelas. Os filamentos de actina são formados pela polimerização de proteínas globulares de actina. Encontramos a α-actina em células musculares, além de β e γ-actina em todas as células não musculares. Filamentos de actina são responsáveis pela contração muscular, pela forma e pelas alterações na morfologia celular e na formação do anel contrátil, na fase final da divisão celular, atuando juntamente com filamentos de miosina II.

Os filamentos intermediários são formados por mais de 50 tipos de proteínas. Sua função é, primariamente, mecânica, devido à sua alta resistência e a relativa estabilidade dos filamentos (KAMEI, 2019). O **núcleo celular**, assim como a membrana plasmática, é composto por uma bicamada de fosfolipídios associados a proteínas. Essa membrana nuclear é denominada carioteca (do grego *karyon* =

semente, núcleo; e *theke* = caixa, depósito) e delimita o DNA no interior nuclear. Embora seja formada por uma membrana, o núcleo apresenta poros que permitem a passagem de macromoléculas entre o interior e o exterior nuclear por transporte passivo ou ativo (Figura 29). Moléculas de RNA atravessam através dos poros por um processo que exige o consumo de energia, no qual ocorre uma dilatação no transportador central, permitindo a passagem da macromolécula. Ainda, abaixo da carioteca, existe uma lâmina nuclear, composta de filamentos intermediários na periferia do nucleoplasma, que confere estabilidade e forma ao núcleo.

Os **nucléolos** são estruturas não membranosas vistas, facilmente, no interior nuclear quando analisado em microscopia óptica, pois é uma região densa, devido à alta produção de RNA e presença de proteínas, que, juntas, comporão as subunidades maior e menor dos ribossomos.

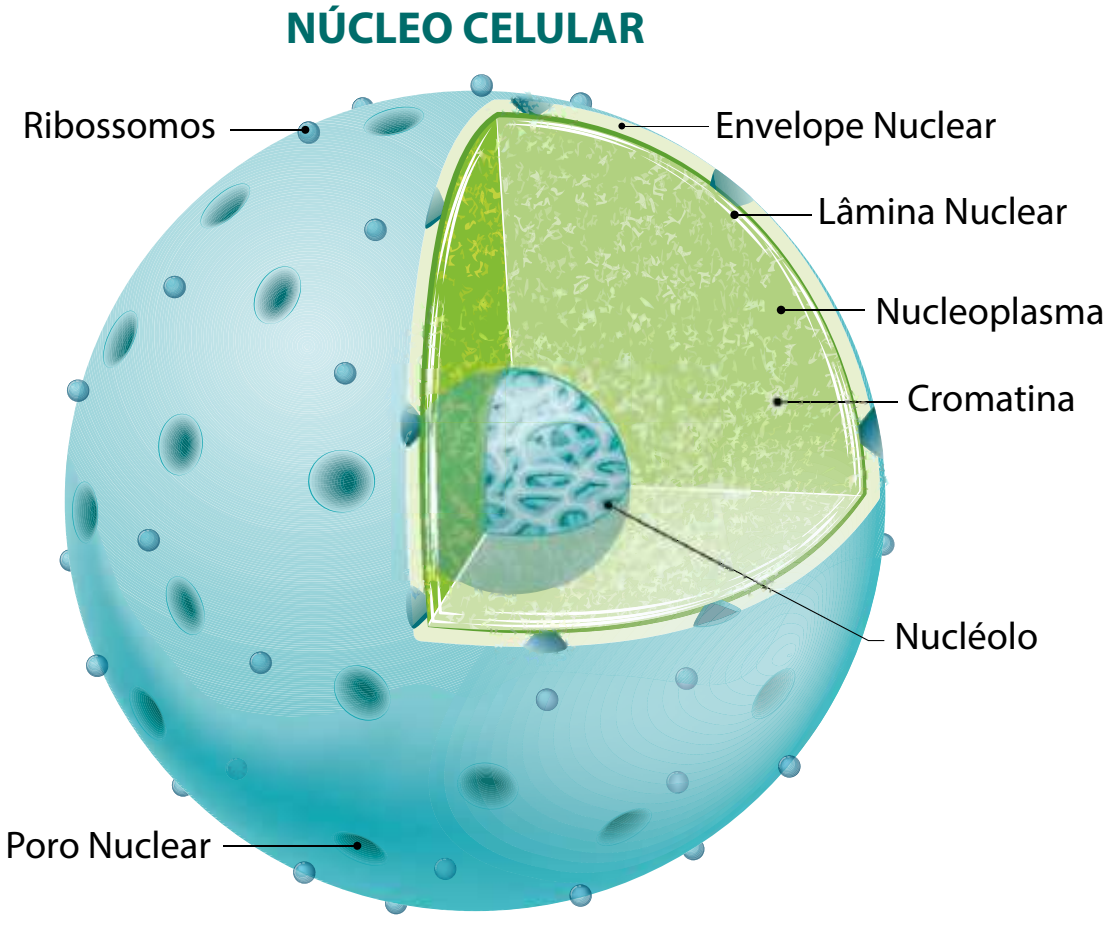


Figura 29 - Estrutura do núcleo celular em cujo interior há formação do nucléolo

Descrição da Imagem: a imagem representa uma estrutura nuclear em forma de uma bola, em que, aproximadamente, 1/8 de sua porção foi retirada para visualização do seu interior. A membrana nuclear na cor azul possui poros que permitem a passagem de moléculas para seu interior, ou enviar moléculas para seu exterior; ainda, sobre a membrana nuclear, estão os ribossomos, representados por pequenas bolinhas azuis. Abaixo da membrana, está uma lâmina nuclear composta por filamentos intermediários, que dão estrutura ao núcleo. No interior, existe o nucleoplasma, em verde, e, ainda, no centro, o nucléolo, representado por um emaranhado de linhas azuis em forma de uma bola.

Conhecer as células, torna-se interessante, pois todo o funcionamento do organismo se dá por estas pequenas estruturas. Você já parou para pensar que toda energia química necessária para os diferentes processos celulares vem de processos bioquímicos das células?

As células estão, continuamente, realizando processos químicos, com trocas de átomos e moléculas, em diversos processos. Grande parte das substâncias dos seres vivos são, constantemente, degradadas e substituídas por substâncias recém-sintetizadas. Parte das atividades requer a utilização de energia que é obtida a partir da degradação de certas moléculas orgânicas. Todo este conjunto de reações químicas necessárias para a produção de energia e manutenção do ser vivo é denominado **metabolismo.** Esses processos serão estudados a seguir, em forma de uma revisão. Em geral, o metabolismo é dividido em anabolismo e catabolismo. De forma simplificada o anabolismo nada mais é que a síntese de novas moléculas/substâncias a partir de moléculas/substâncias mais simples, e catabolismo o processo inverso, no qual ocorre a degradação de moléculas/substâncias mais complexas em menores e mais simples.

Na sequência, faremos uma breve revisão sobre o metabolismo energético dos seres vivos. A **respiração celular** é um processo que ocorre, na maioria dos seres vivos, com objetivo de produção de ATP para suprir suas necessidades energéticas. Ao contrário do que muitas pessoas acreditam, além dos animais, as plantas também realizam esse processo utilizando a glicose ($C_6H_{12}O_6$) produzida na fotossíntese.

A primeira etapa da respiração celular é a glicólise, em que ocorrem dez reações de quebra da molécula de glicose ($C_6H_{12}O_6$) e formação de duas moléculas de piruvato ($C_3H_4O_3$), ainda no citosol celular. Esse processo gera um saldo positivo de 2 ATPs e 2 $NADH+H^+$ (NAD = Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo). Após serem formados os dois piruvatos, estes são transportados para a matriz mitocondrial e reagem, instantaneamente, com a Coenzima A (CoA), formando duas acetil Coenzima A (Acetil CoA) e duas moléculas de $NADH+H^+$, além de 2 moléculas de CO_2.

A segunda etapa é o ciclo de Krebs, ou ciclo do ácido cítrico. As duas moléculas de Acetil CoA passam por processos de oxidação para retirada de íons H^+ e formação de moléculas de $NADH+H^+$ e $FADH_2$ (FAD = Flavina Adenina Dinucleotídeo). Ao final de cada ciclo de Krebs, são formados três $NADH+H^+$ e um $FADH_2$. Como foram utilizados dois Acetil CoA, o saldo final é de seis $NADH+H^+$, dois $FADH_2$ e dois ATPs.

A terceira e última etapa é cadeia respiratória e fosforilação oxidativa. Nessa etapa, o $NADH+H^+$ e do $FADH_2$ transferem seus íons H^+ em proteínas da membrana interna da mitocondrial. Cada conjunto sequencial dessas proteínas internas transferidoras de elétrons recebe o nome de cadeia respiratória. A energia liberada pelos elétrons na cadeia respiratória até encontrar o gás oxigênio é usada para movimentar a enzima ATP-sintase, que realiza a fosforilação do ADP (ADP + Pi) em ATP e uma molécula de H_2O.

A seguir uma representação de todo o processo de respiração celular (Figura 30).

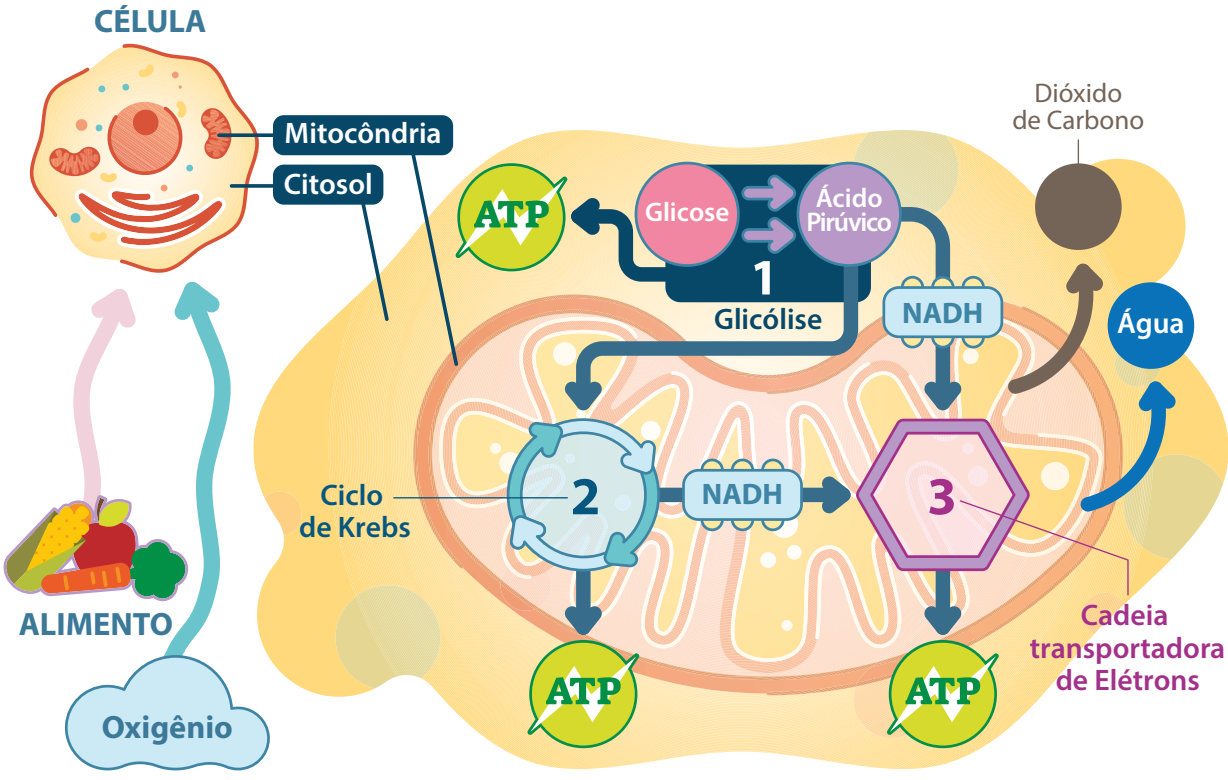


Figura 30 - Representação de todo o processo da respiração celular: glicólise; ciclo de Krebs (Ciclo do Ácido Cítrico); cadeia respiratória e fosforilação oxidativa

Descrição da Imagem: a imagem relata, de forma sintetizada, a respiração celular. Do lado esquerdo, estão representados alguns alimentos, como milho, maçã e cenoura e, também, uma nuvem de oxigênio. Acima dessas representações, está uma célula animal, com sua membrana plasmática e, em seu interior, um núcleo e duas mitocôndrias, semelhantes a duas sementes de feijão. Ao lado da célula, está a ampliação da mitocôndria, sendo que, acima dela, existe um círculo com o nome glicólise, liberando molécula de ATP e, na sequência, uma conexão com o ácido pirúvico. O ácido pirúvico formado entra na mitocôndria, liberando um hidrogênio conectado no NADH e formando o Acetil-CoA, que vai para o ciclo de Krebs, representado por um círculo dentro da mitocôndria, onde há a liberação de uma molécula de ATP, que sai da mitocôndria e a saída de hidrogênios em forma de NADH e FADH. Esses NADH e FADH vão para outro ciclo, o da cadeia transportadora de elétrons, representada por um hexágono conectado à esquerda ao Ciclo de Krebs, e à direita com a parte externa da mitocôndria, liberando água e gás carbônico.

Levando em consideração que cada $NADH+H^+$ produz 2,5 ATPs, e cada $FADH_2$ produz 1,5 ATPs, temos o saldo final na tabela a seguir (Tabela 1).

	Glicólise	Entrada do piruvato na mitocôndria + Ciclo de Krebs	Soma	Cadeia Respiratória
NADH	2	8	10	10 x 2,5 ATP = 25 ATPs
FADH2	0	2	2	2 x 1,5 ATP = 3 ATPs
ATP	2	2	4	4 ATPs
			Total	32 ATP

Tabela 1 - Saldos positivos de ATP, ao final da respiração celular, tendo como precursora uma molécula de glicose / Fonte: o autor.

Todo o processo de respiração celular pode ser resumido na equação a seguir:

$$\underset{\text{Glicose}}{C_6H_{12}O_6} + 6\ \underset{\text{Oxigênio}}{O_2} \longrightarrow 6\ \underset{\text{Gás carbônico}}{CO_2} + 6\ \underset{\text{Água}}{H_2O} + 32\ \underset{\text{Energia}}{ATP}$$

O ATP produzido pode ser utilizado pelas células nos mais variados processos. Aqui, apresentaremos uma das suas funções, que seria em atividades físicas diárias. A contração muscular se dá por meio das células musculares, que possuem uma alta taxa de respiração celular bem como o consumo de ATP. Durante atividades físicas de longa duração, como em maratonas, o processo de respiração celular fornece, constantemente, energia para a contração das fibras musculares, compostas por miosina e actina. Essas fibras ficam organizadas de forma intercalada, em compartimentos chamados sarcômeros (Figura 31).

A actina possui em seu entorno as tropomiosinas, que bloqueiam os sítios de ligação da troponina, estruturas proteicas de ancoragem das cabeças da miosina. Durante a contração muscular, íons e cálcio (Ca^{++}) armazenados nos retículos sarcoplasmáticos, uma modificação do retículo endoplasmático, alteram a tropomiosina, liberando a troponina. Em seguida, as cabeças de miosina se conectam às troponinas e realizam movimento, a partir da decomposição do ATP e ADP+Pi (adenosina difosfato + fosfato inorgânico). Esse movimento realiza o encurtamento do sarcômero, logo, realizando a contração muscular (Figura 31).

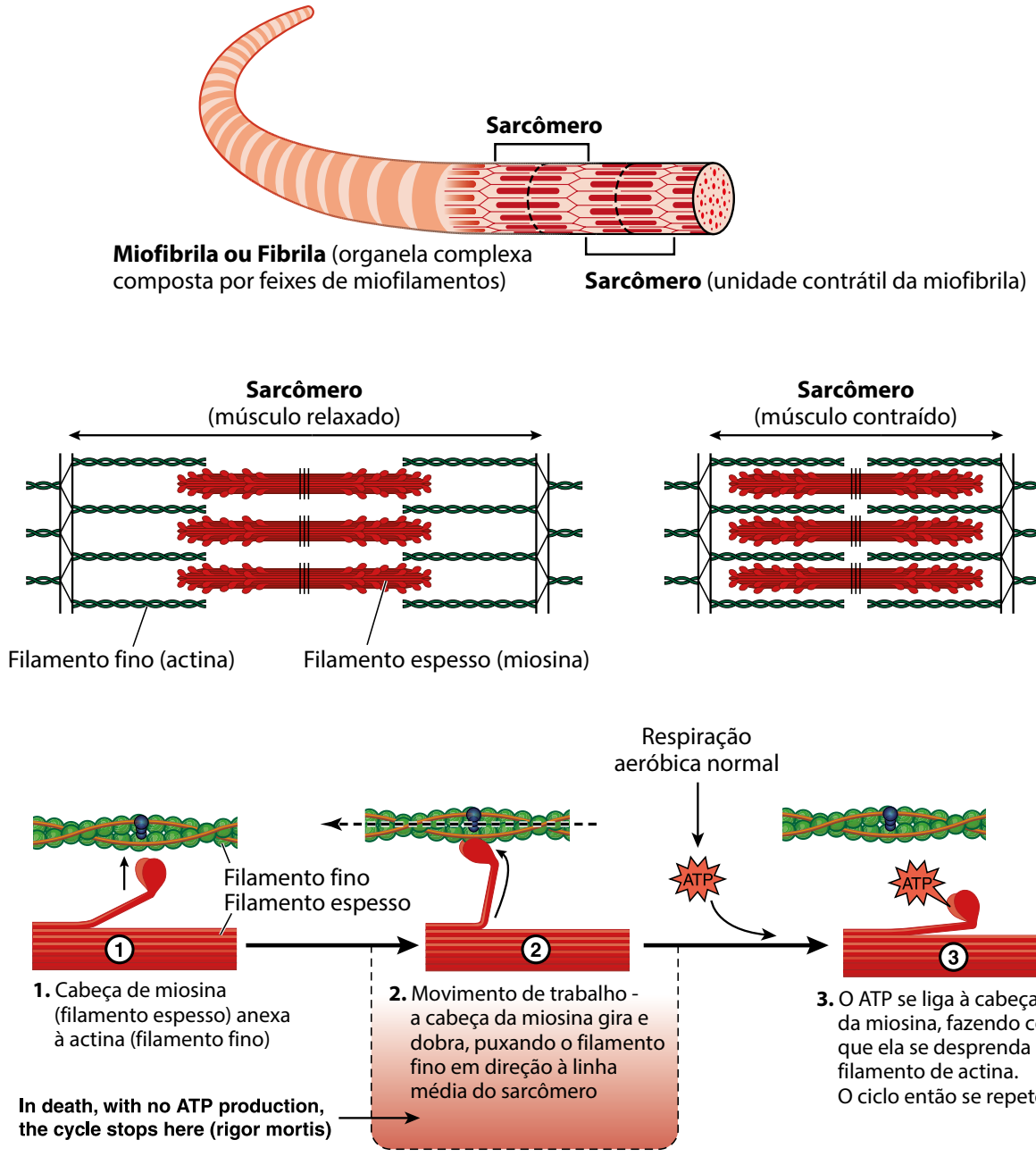


Figura 31 - Fibras musculares (actina e miosina) organizadas em sarcômeros e processo de contração muscular com utilização de energia (ATP)

Descrição da Imagem: a imagem representa a fibra muscular e seu processo de contração. Na parte superior da imagem, está uma fibra muscular em forma de uma mangueira segmentada, que são os sarcômeros, unidades contráteis formadas por miosina e actina da célula muscular. Abaixo, está uma ampliação do sarcômero, que possui dois lados com fibras de actina, semelhante a uma escada de madeira com quatro degraus. Entre os degraus (fibras de actina), estão fibras de miosina, que conectam os dois lados de actina. As miosinas possuem cabeças em suas extremidades, que recebem moléculas de ATP (energia química) que mudam a estrutura dessa cabeça, fazendo-a se conectar à actina e aproximando os dois lados do sarcômero, ou seja, as **escadas de actina**, contraindo o músculo.

Em caso de atividades mais intensas, como as atividades de força, o organismo realiza o processo de fermentação lática para obtenção rápida de energia. Essa fermentação também é feita por bactérias fermentadoras. A **fermentação** é um processo bioquímico no qual ocorre a degradação parcial de moléculas orgânicas ricas em energia, liberando menor quantidade de energia que na respiração celular. Esse processo é utilizado por algumas bactérias, alguns fungos e em nossos músculos para obtenção de ATP sem a utilização de O_2, portanto, um processo anaeróbico. Dependendo do organismo que realiza a fermentação e do substrato orgânico utilizado, os produtos obtidos são diferentes. Portanto, é possível dividir a fermentação em alcoólica e lática.

O início do processo da fermentação é comum tanto para a fermentação alcoólica quanto para a fermentação lática, na qual ocorre a glicólise, que exige o gasto de 2 ATPs e tem por resultados a formação de duas moléculas de ácido pirúvico, ou piruvato ($C_3H_4O_3$). Na fermentação alcoólica, realizada por algumas espécies de bactérias e leveduras (fungos), os dois ácidos pirúvicos produzidos na glicólise são convertidos em CO_2 e álcool (etanol), que são secretados pelas células, além de 4 ATPs. No entanto, como durante o processo de glicólise é necessário o investimento de energia, que são dois ATPs, o saldo energético final da fermentação alcoólica é de dois ATPs (**equação da fermentação alcoólica**).

$$\underset{\text{Glicose}}{C_6H_{12}O_6} \longrightarrow 2\ \underset{\text{Etanol}}{C_2H_5OH} + 2\ \underset{\text{Gás carbônico}}{CO_2} + 2\ \underset{\text{Energia}}{ATP}$$

Na fermentação lática, realizada por bactérias fermentadoras e pelos músculos humanos, quando ocorre a realização de atividade intensa e de força, o início se dá com a utilização das duas moléculas de ácido pirúvico, produzidos da degradação da glicose. Na sequência, o piruvato é convertido em duas moléculas de ácido lático ($C_3H_6O_3$) e 4 ATPs, porém, assim como na fermentação alcoólica, ocorre a utilização de 2 ATPs na glicólise, sendo o saldo energético final de 2 ATPs.

$$\underset{\text{Glicose}}{C_6H_{12}O_6} \longrightarrow 2\ \underset{\text{Ácido lático}}{C_3H_6O_3} + 2\ \underset{\text{Energia}}{ATP}$$



Com certeza, durante o dia, bateu aquela fome e, ao abrir a geladeira, você dá de cara com um iogurte e pensa: "vai ser você mesmo". Logo, pega aquele potinho e começa a comê-lo. Ao consumir esta receita centenária, com certeza, faz pelo sabor, pelo cheiro e pela textura agradáveis. Mas, por trás dessa **boquinha** do meio do dia, ocorrem muitos processos metabólicos realizados por bactérias pré e probióticas, que, também, são excelentes para a saúde humana. Quer saber mais sobre este assunto? Então, venha ouvir o podcast sobre a utilização de alimentos fermentados e a ação positiva de sua ingestão para a saúde humana.

Estudando as células, o funcionamento e as funções das organelas de diferentes organismos, podemos observar que estruturas e processos metabólicos são compartilhados por diferentes seres vivos, como a fermentação, um processo anaeróbico para produção de ATP.

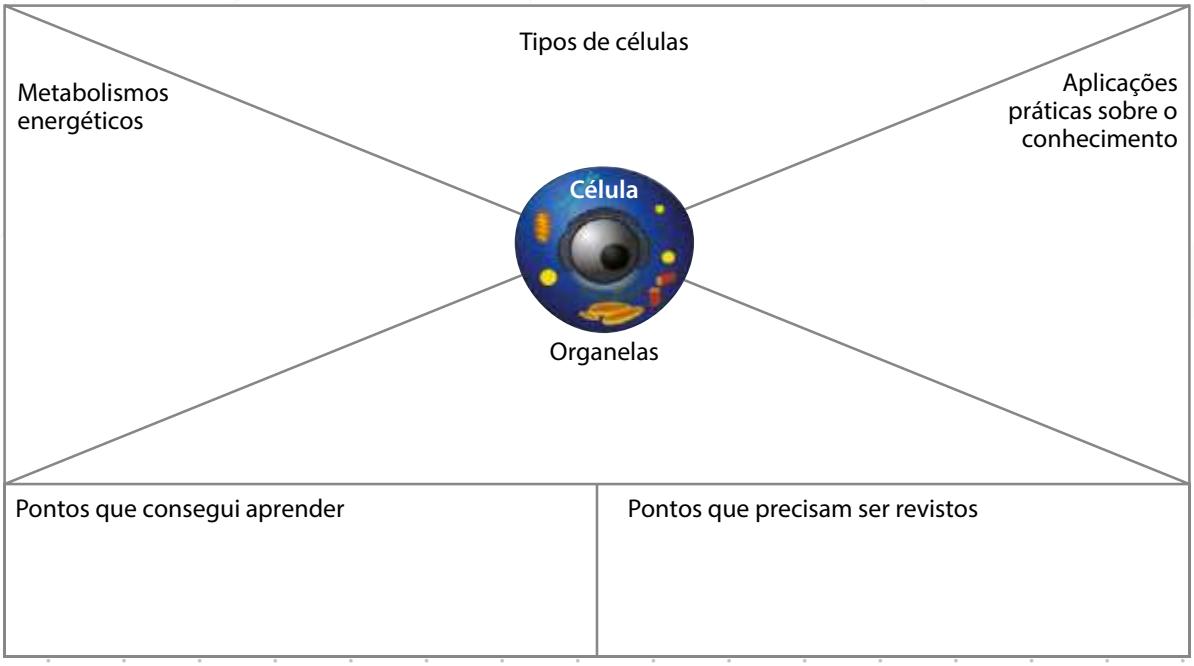
Nos seres humanos, o músculo estriado esquelético realiza respiração celular para aquisição de ATP, no entanto esse processo ocorre para atividades de longa duração, na qual ocorre a distribuição de O_2 por todo o organismo. Já em atividades físicas de alta intensidade, como atividade de força, as células musculares passam a realizar fermentação lática, na qual a obtenção de energia é mais rápida, porém também é produzido o lactato (ácido lático) que se acumula nos músculos e causa a fadiga e, como resultado, causará a cãibra. Em pessoas sedentárias com hábitos não saudáveis, ao mudarem de vida e começar a se tornarem ativos, esse processo de cãibra pode acontecer com mais frequência, pois, além do lactato, a cãibra também está relacionada com o desequilíbrio de sais minerais, como o sódio e o potássio, que auxiliam na coordenação da contração das fibras musculares, e se não forem repostas, ocorre uma descoordenação, o que causa contração excessiva sem relaxamento em sequência (BRAGA *et al*., 2014). Daí vem o ditado "coma banana para evitar as cãibras", pois esta fruta é rica em potássio.

Processos bioquímicos de fermentação também são realizados por fungos e bactérias, porém os produtos são aplicados na produção de alimentos. A fermentação lática realizada pelas bactérias *Lactobacillus bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus*, por exemplo, é utilizada na produção do iogurte, na qual a acidez do ácido lático produzido altera a configuração das proteínas, fazendo com que o leite fique viscoso, com sabor **azedo** e cheiro característico. Os probióticos existentes em alimentos fermentados lácteos podem contribuir na controle da microbiota intestinal, competindo com bactérias "**más"** existentes no cólon, reduzindo a população de patógenos, viabilidade de digestão de lactose (glicídio do leite) em pessoas intolerantes, estimulação do sistema imune, com aumento do IgA (anticorpo bastante encontrado em mucosas, como a intestinal), redução da permeabilidade e da absorção de alérgenos/antígenos, redução de inflamações, alívio da constipação, redução do risco de câncer de cólon, entre outras (SAAD, 2006; SOUZA *et al*., 2010).

Alguns queijos também são produzidos por processo de fermentação, com utilização de bactérias dos gêneros *Propionibacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* e *Leuconostoc*, puras ou mistas. De acordo com a quantidade de ácido lático e o tipo de microrganismo utilizado, diferentes aromas são obtidos nos produtos. Assim, como a fermentação lática, a fermentação alcoólica também é utilizada, não apenas na indústria de alimentos, mas também na produção de etanol combustível. A fermentação alcoólica está presente na indústria de panificação, pois o fungo *S. cerevisiae* é utilizado para fazer a massa crescer, devido à liberação de $CO_{2,}$ durante a fermentação que fica preso na massa. O álcool, que também é liberado, evapora durante a assadura do pão. Na indústria de bebidas alcoólicas e etanol, o processo é o mesmo, utiliza-se a levedura para fermentar a glicose presente no caldo, porém o produto de interesse é o álcool, que dará sabor e padrão diferente à bebida de acordo com o tipo de cereal, fruta ou grãos utilizados no processo.

O conhecimento sobre as estruturas celulares e seus processos metabólicos não só contribuíram para o conhecimento das células eucariontes e procariontes, como para saber de que forma nosso organismo reage em determinadas situações e como utilizamos diferentes organismos vivos para o desenvolvimento antrópico, seja ele econômico seja alimentício.

Agora, você terá a oportunidade de avaliar sua aprendizagem nesta unidade, portanto, preencha o mapa a seguir. Após preencher, será possível ter uma visão geral, observando seus pontos fortes e fragilidades, mostrando o que deverá ser revisto e estudado novamente.



Fonte: o autor.

Nesta unidade, abordamos de forma sucinta (revisão), a anatomia, a morfologia e a fisiologia celular, no entanto temas, como o material genético e divisão da célula, não foram contemplados, mas serão abordados nas próximas unidades.

MAPA MENTAL

1. A membrana plasmática é uma estrutura que delimita os meios internos e externos à célula, está presente em todos os organismos vivos procariontes ou eucariontes. Essa membrana possui importante papel na regulação e no equilíbrio celular, pois ela possui uma permeabilidade seletiva, ou seja, seleciona o que entra e o que sai da célula.
   Levando em conta as informações do texto, assinale a alternativa correta sobre quais são os componentes comuns às membranas plasmáticas de todos os organismos vivos.

   a) Proteínas, lipídios, sódio e potássio.
   b) Colesterol, carboidratos, quitina e enzimas.
   c) Proteínas, celulose, esteróis e carboidratos.
   d) Fosfolipídios, proteínas, colesterol e carboidratos.
   e) Fosfolipídios, peptidoglicano, proteínas e carboidratos.

2. Alguns tipos celulares possuem um envoltório extra à membrana plasmática denominada parede celular. Esta estrutura está presente em organismos, como bactérias, plantas, fungos e protistas. A sua composição é bastante variada e possui características e componentes diferentes de acordo com o grupo de ser vivo em que está presente. Nas plantas, por exemplo, a parede celular impede a alteração e forma da célula, pois possui um caráter semirrígido.
   De acordo com o texto, a composição da parede celular pode mudar de acordo com tipo celular. Sendo assim, associe as colunas, relacionando o tipo celular e a composição de sua parede celular.

(1) Bactéria	( ) Sem parede celular
(2) Fungo	( ) Peptidoglicano
(3) Planta	( ) Quitina
(4) Animal	( ) Celulose

   A sequência correta desta classificação é:

   a) 1, 2, 3, 4.
   b) 2, 1, 4, 3.
   c) 2, 3, 1, 4.
   d) 4, 2, 1, 3.
   e) 4, 1, 2, 3.

3. Organelas são definidas como todas as estruturas intracelulares presentes em todas as células e que desempenham funções bem definidas, sem, necessariamente, serem delimitadas por membranas. De acordo com esta definição, tanto organismos procariontes quanto eucariontes têm organelas em sua estrutura, sendo que cada tipo celular apresenta organização, quantidade e tipos de organelas relacionadas ao seu metabolismo.
Sabendo das funções das organelas celulares, avalie as afirmações a seguir em verdadeiras (V) ou falsas (F).

CAPARROZ, E. M. **Biologia celular e molecular**. Maringá: UniCesumar, 2019.

I) O Complexo de Golgi possui vesículas circulares achatadas que se comunicam e são responsáveis pelo processamento e endereçamento das moléculas sintetizadas, no retículo endoplasmático, encaminhando-as para as vesículas de secreção ou para os lisossomos.

II) Os lisossomos são responsáveis pela síntese de proteínas.

III) O retículo endoplasmático é classificado em liso e rugoso. O primeiro é responsável pela síntese de fosfolipídios. O segundo está associado a ribossomos, em que realiza a síntese de proteínas.

As afirmativas I, II e III são, respectivamente:

a) V, F, V.

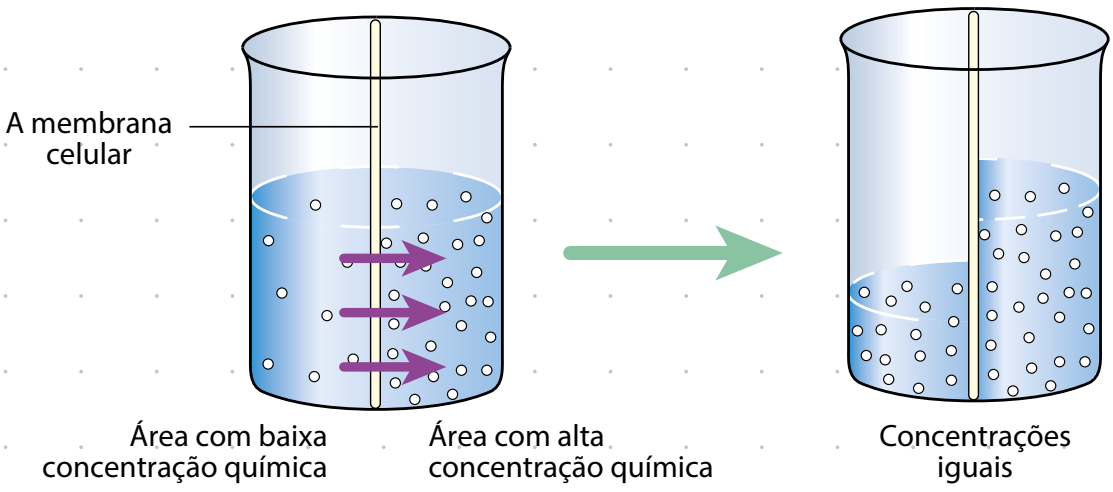
b) F, F, V.

c) V, F, F.

d) F, V, F.

e) F, F, F.

4. Analise a imagem a seguir.



Descrição da Imagem: a imagem ilustra o processo de osmose. Nesta imagem, existem dois recipientes semelhantes a copos de vidro transparentes e, no meio deles, há uma película que simula a membrana plasmática, dividindo cada copo em duas partes. O primeiro copo, que é o da esquerda, apresenta um volume de água de cor azul transparente igual dos dois lados, porém, do lado esquerdo desse recipiente, a existe pouca molécula de soluto, em forma de bolinhas brancas, logo, este lado é hipotônico (menos concentrado), o lado direito desse mesmo recipiente está cheio de soluto. Portanto, como na osmose, a água passa do meio menos concentrado para o mais concentrado e passará para o lado direito do recipiente, deixando as concentrações iguais dos dois lados, ou seja, as proporções de água/soluto serão iguais em ambos os lados (meio isotônico). O segundo copo (copo à direita da imagem) apresenta o processo final da osmose cujo lado esquerdo do copo possui pouca água, mantendo uma concentração x de soluto, devido às moléculas de água terem atravessado a membrana para o outro lado (que era hipertônico), portanto, o lado direito desse copo recebeu as moléculas de água, possuindo um volume maior para a diluição do soluto, estando os dois lados do copo isotônicos agora.

Observando a ilustração apresentada, que mostra diferentes concentrações de soluto entre os meios intracelulares e extracelulares, e a passagem de moléculas de água de um meio hipotônico para um meio hipertônico através da membrana fosfolipídica, assinale a alternativa correta sobre qual o mecanismo de transporte de membrana a imagem reproduz.

a) A osmose.
b) A fagocitose.
c) A pinocitose.
d) A difusão facilitada do soluto.
e) A bomba sódio potássio.

AGORA É COM VOCÊ

5. As células são as unidades funcionais de todos os organismos vivos, e é nela que ocorrem os processos metabólicos necessários para que tudo funcione na mais perfeita harmonia. O metabolismo celular pode ser conceituado como sendo o conjunto de todas as reações químicas com função de produção de energia e funcionamento celular. Além disso, outros compostos também são produzidos e participarão do metabolismo, como os aminoácidos, os nucleotídeos, os hormônios e os lipídios.

Considerando que todas as células possuem o metabolismo celular para produção de energia, associe as colunas, relacionando as células e seus respectivos mecanismos de produção de energia.

(1) Bactéria	( ) Fotossíntese
(2) Célula vegetal (cloroplasto)	( ) Fermentação alcoólica
(3) Fungo	( ) Respiração celular
(4) Célula Animal (mitocôndria)	( ) Fermentação lática

A sequência correta desta classificação é:

a) 1, 2, 3, 4.
b) 2, 1, 4, 3.
c) 2, 3, 4, 1.
d) 3, 2, 4, 1.
e) 3, 1, 2, 1.

6. A locomoção é um processo que auxiliou os animais no processo de evolução e sobrevivência, especialmente para capturar alimento, acasalar e fugir de situações de perigo. Para que estas ações sejam realizadas, é necessário que ocorra a contração muscular, a verdadeira responsável pela locomoção tanto do músculo estriado esquelético quanto do músculo estriado cardíaco e músculo liso, encontrados nos órgãos internos, como no sistema digestório, realizando os movimentos peristálticos para movimentação do bolo alimentar. Tais movimentos musculares são realizados por fibras proteicas denominadas miofibrilas, que possuem capacidade de encurtamento, dando origem a contração.

   Diante das informações dadas, assinale a alternativa correta sobre as microestruturas proteicas envolvidas no verdadeiro processo de contração muscular.

   a) As proteínas adenina e citosina.
   b) As enzimas meiosina e mitosina.
   c) As proteínas sarcômero e miofibrilas.
   d) As enzimas miofibrina e adenosina.
   e) As proteínas miosina e actina.

2

Divisão Celular: Mitose e Meiose

Dr. Leandro Ranucci Silva

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, estudaremos o DNA e seu comportamento no interior do núcleo interfásico e durante a divisão celular. Você terá uma visão sobre a estrutura molecular do material genético e uma breve abordagem sobre sua duplicação, necessária para que ocorra a divisão celular mitótica e meiótica, além da compreensão de conceitos genéticos. Para melhor compreensão de todos estes objetos de aprendizagem, que tal analisarmos imagens e, ainda, observar os processos de divisão celular utilizando um microscópio digital? Então, vamos lá!

Ao longo da nossa jornada de vida, escutamos várias vezes: "como você parece com seus pais", "no jornal de hoje falou sobre uma nova doença genética", "síndromes estão relacionadas a defeitos nos cromossomos". No entanto, ao falarem sobre estes temas, poucos possuem argumentos que possam explicar estes fenômenos. Assim, você como um futuro profissional da saúde, com certeza, em algum momento em sua vida profissional, ouvirá muito sobre esses assuntos, e muitos pacientes e alunos vão lhe questionar sobre o tema. Você se sente preparado para responder, de forma concisa e científica, como o DNA e a divisão das células estão relacionadas a essas questões?

As células tanto procariontes como eucariontes possuem material genético em seu interior, em que todas as informações da espécie são armazenadas. Durante a vida de um organismo eucarionte, essas informações são passadas de célula para célula durante o processo de divisão celular. Para tanto, o DNA deve fazer uma cópia dele mesmo, garantindo que as células filhas (novas) possuam as mesmas características genéticas das suas antecessoras (células-mãe), o que caracteriza a hereditariedade.

O conhecimento da duplicação do material genético possibilitou à ciência a estudar causas de problemas hereditários genéticos que acometem os seres humanos e a entender os mecanismos que a célula detém para evitar erros na síntese de DNA e no ciclo celular, o que evita que alterações genéticas sejam passadas adiante. Com o advento da biotecnologia, estudos sobre o material genético têm contribuído para descoberta e diagnóstico de doenças e síndromes, auxiliando no direcionamento de tratamentos específicos.

Em uma situação real, em que você seja um profissional de nutrição atuando na ala infantil de um hospital, uma mãe o/a aborda e pergunta:

"Doutor(a) o médico solicitou este exame para identificar o que minha filha tem. Desde que nasceu, ela apresenta determinadas características, sendo que, quando ela chora, parece um miado de gato e possui sempre uma deficiência nas condições nutricionais. Você pode dar uma olhada e me explicar o que está escrito aí no resultado do exame"?

Você, apenas com as características descritas pela mãe, já desconfia que a criança possui síndrome de cri-du-chat (miado-do-gato) e, ao analisar o exame, confirma sua dedução, pois o cariótipo da criança possui a perda de um pedaço do braço curto do cromossomo 5. Você faz uma revisão em sua cabeça e pensa em como explicará para a mãe o motivo de a filha ter essa síndrome. Então, como é responsável pela nutrição da paciente e possui convivência com a mãe há alguns dias, decide explicar o exame e as condições da criança. Assim, qual seria sua abordagem perante a mãe? Como explicar, de forma simples, para que ela entenda a complexidade da perda cromossômica que gerou a síndrome da criança?

Tente elaborar uma resposta escrita para testar seus conhecimentos. Não esqueça de que sua resposta deve ser pautada em dados concretos sobre o tema, portanto, para auxiliar na busca de uma resposta concisa sobre as doenças genéticas, realize pesquisas e estudos sobre aberrações cromossômicas causadas por erros na divisão celular.

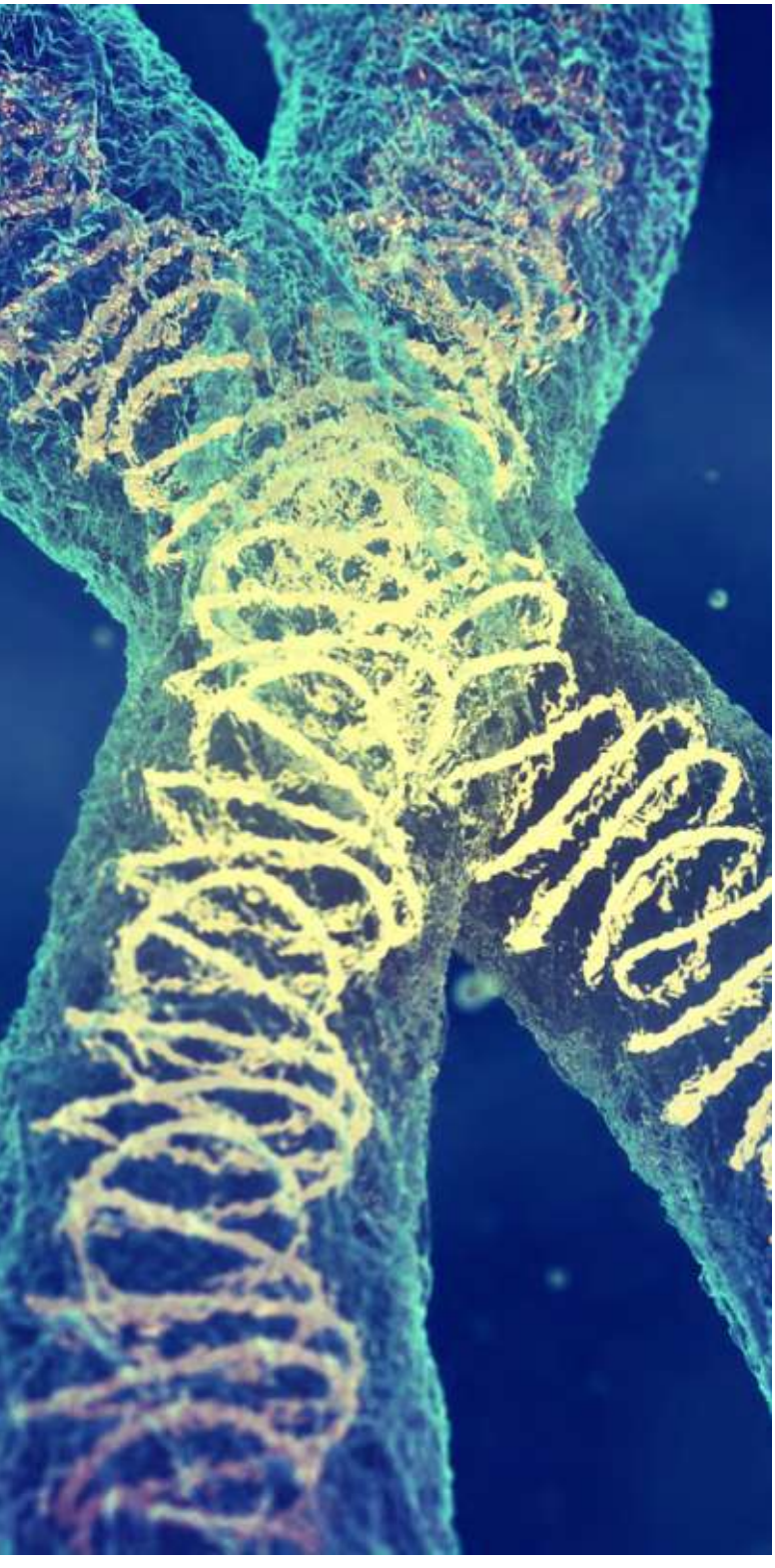
Este tema pode ser encontrado em livros de genética e embriologia, além de artigos científicos, como o *Síndromes cromossômicas*, uma revisão, disponível no link

Para acessar, use seu leitor de QR Code.

As anotações referentes às suas pesquisas sobre divisão celular e doenças cromossômicas podem ser realizadas em seu Diário de Bordo, de forma que possa contribuir para sua compreensão dos estudos sobre o tema. Além das anotações referentes às pesquisas, você poderá responder as questões a seguir, que contribuirão no direcionamento dos seus estudos.

- Que erro, durante o processo de formação dos gametas, dá origem à criança com síndrome de Cri-Du-Chat?
- Como a qualidade e a quantidade de material genético (perda ou aumento no número de cromossomos) estão relacionados ao aparecimento de síndromes e doenças genéticas?
- Para identificar a origem de outras síndromes, análise a meiose na produção dos gametas e como um erro neste processo pode gerar trissomias ou monossomias, dando origem às aberrações cromossômicas numéricas.

DIÁRIO DE BORDO



A abundância de vida na Terra, gerou vários questionamentos, que ao passar dos séculos, levou às mais diferentes descobertas sobre os seres vivos. Com o auxílio do campo da genética, muitos dos segredos da hereditariedade e características das espécies foram revelados. Segundo Griffths *et al.* (2013), genética é o estudo de todos os aspectos dos genes, que, por sua vez, são as unidades fundamentais da informação genética. Esta compreensão dos genes e das estruturas do DNA (ácido desoxirribonucleico) e do RNA (ácido ribonucleico) levou ao surgimento da genética molecular, que tem por objetivo o estudo de um ou mais genes.

Em 1940, os pesquisadores já tinham ideia de que o DNA deveria ser o constituinte dos genes, assim, deu-se a busca dos detalhes da hereditariedade. Ainda no mesmo ano, a química britânica Rosalind Franklin concluiu, por meio de análises de raio-X, que a molécula de DNA tem estrutura helicoidal. Por fim, em 1953, o biólogo molecular, geneticista e zoologista americano James Watson e o biólogo molecular, biofísico e neurocientista britânico Francis Crick, desvendaram o modelo dupla-hélice do DNA, em que os nucleotídeos de uma fita se ligam ao nucleotídeo da outra fita, por meio de ligações de hidrogênio.

Com a **estrutura da molécula de DNA** desvendada, percebeu-se que ela é um polímero formado por estruturas monoméricas (nucleotídeos), organizadas em duas fitas. Os nucleotídeos, por sua vez, são formados por uma base nitrogenada, uma pentose (açúcar) e um grupamento fosfato, este último confere ao DNA uma carga negativa (Figura 1)**.** A molécula de RNA é semelhante, porém é formada apenas por uma fita simples.

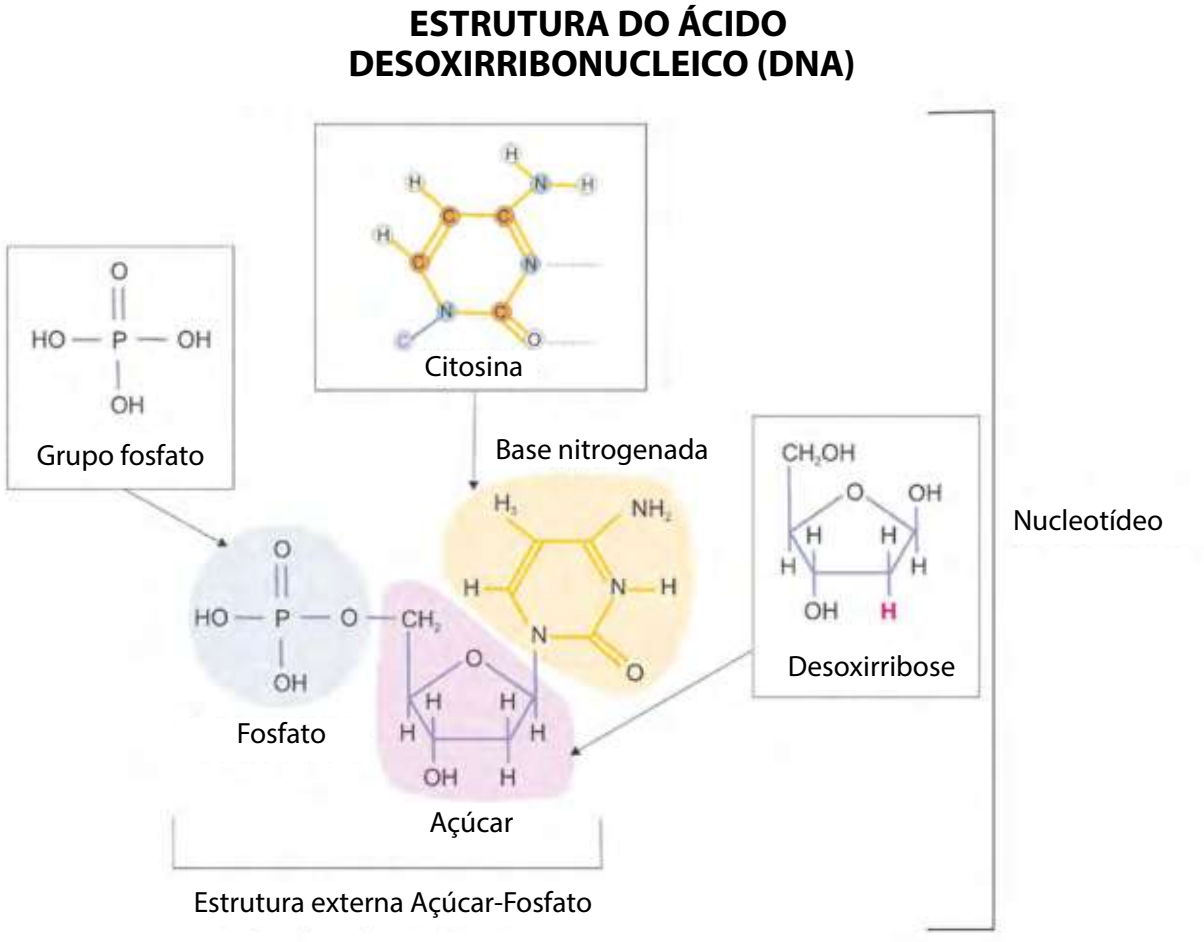


Figura 1- Representação de um nucleotídeo presente em uma molécula de DNA

Descrição da Imagem: a imagem apresenta a estrutura de um nucleotídeo. Do lado direito, está um grupo fosfato, com uma conexão à sua direita em pentose (açúcar), sequencialmente, conectada à sua direita em uma base nitrogenada (neste caso, a citosina).

Existem cinco tipos de bases nitrogenadas no DNA e no RNA, divididas em duas classes:

- Bases púricas, ou purinas: são a guanina (G) e a adenina (A) e apresentam dois anéis aromáticos (um anel pirimidínico e um imidazólico), encontradas tanto no RNA quanto no DNA (Figura 2).
- Bases pirimidínicas ou pirimidinas: são a citosina (C), a timina (T) e a uracila (U) e apresentam apenas um anel heterocíclico com dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 3. No DNA, encontramos apenas C e T, no RNA, em vez de T ocorre a presença da U (Figura 5).

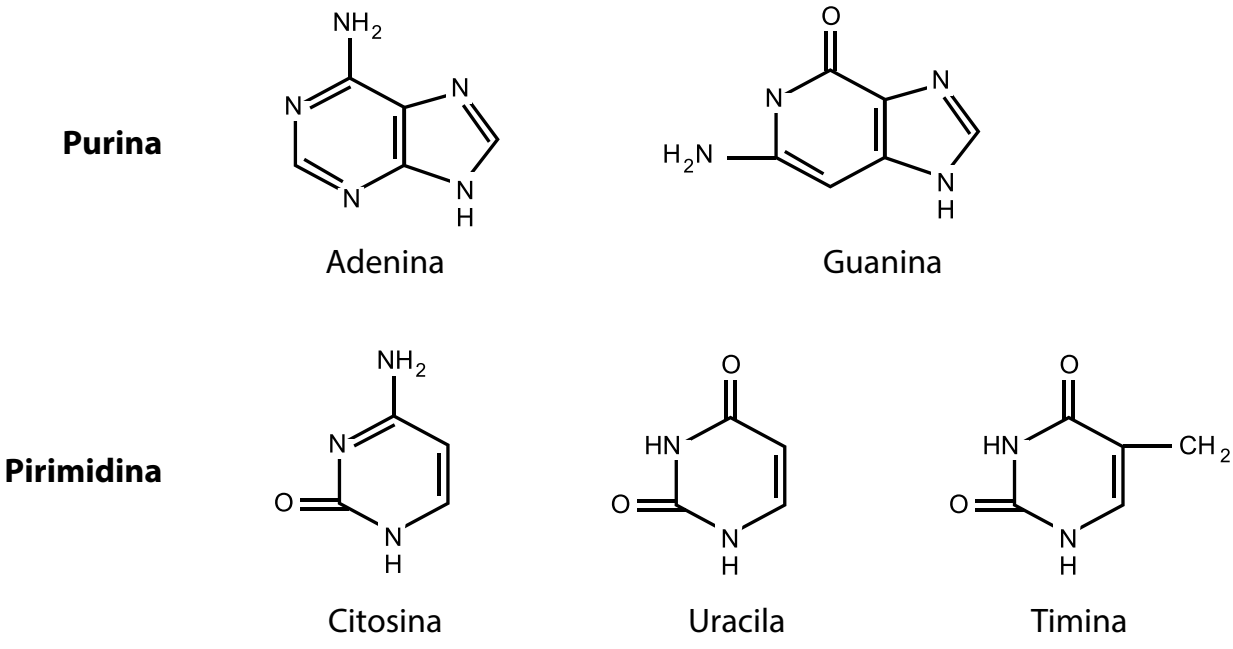


Figura 2 - Estruturas químicas das bases nitrogenadas púricas e pirimidínicas

Descrição da Imagem: a imagem representa as estruturas químicas das bases nitrogenadas púricas e pirimidínicas. Na parte superior da imagem, estão representadas as purinas adenina e guanina. Suas estruturas químicas são semelhantes a uma figura geométrica plana hexagonal conectada em um de seus lados com outra pentagonal. Já abaixo da imagem, estão as três bases nitrogenadas pirimidínicas, que são a citosina, uracila e timina. Suas estruturas químicas são semelhantes a uma figura geométrica plana hexagonal. O que diferencia as bases são as posições de alguns elementos químicos, como o nitrogênio, oxigênio, hidrogênio e carbono.

As pentoses são os glicídios/açúcares compostos por cinco átomos de carbono, numerados como carbono 1', 2', 3', 4' e 5', presentes em ambos os materiais genéticos. Estas moléculas possuem uma pequena diferença, que é a presença de um átomo de oxigênio no carbono 2' da ribose (RNA) e a ausência desse oxigênio no carbono 2' da desoxirribose (DNA) (Figura 3).

DIFERENÇA ENTRE DESOXIRRIBOSE E RIBOSE

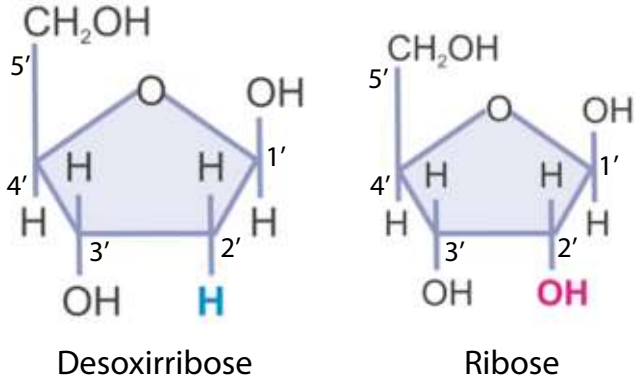


Figura 3 - Representação de uma molécula de desoxirribose e de uma ribose, presentes no DNA e no RNA, respectivamente

Descrição da Imagem: a figura retrata uma molécula de desoxirribose à direita e uma ribose à esquerda. Ambas as moléculas têm formato de pentágono, em seu topo está um átomo de oxigênio e, seguindo no sentido horário, temos o ângulo com carbono 1', na sequência, no segundo ângulo, o carbono 2', terceiro ângulo com o carbono 3', quarto ângulo com o carbono 4' e quinto ângulo é o topo com o átomo de oxigênio. Ligados a cada carbono, existe um hidrogênio mais um grupo hidroxila. No carbono 2', na molécula de desoxirribose, não ocorre a presença do oxigênio. Do carbono 4' ainda é realizada uma ligação com um grupo formado por um carbono, três hidrogênio e um oxigênio.

De acordo com o modelo da estrutura da molécula de DNA proposta por Watson e Crick, em 1953, as bases nitrogenadas presentes nos nucleotídeos projetam-se para o interior da dupla fita de DNA. A conexão entre elas ocorre por ligações de hidrogênio, sempre entre as bases C-G, realizando três ligações de hidrogênio, e entre as bases A-T, com duas ligações de hidrogênio entre elas.

As ligações existentes entre os nucleotídeos da mesma fita são do tipo fosfodiéster, que ocorre entre o grupo fostato de um nucleotídeo e a hidroxila (OH do nucleotídeo seguinte. A posição dos nucleotídeos em cada cadeia é inversa em relação a outra, ou seja, possuem sentido antiparalelo. Devido a isso, as extremidades 3' e 5' (referente à posição dos carbonos da pentose) seguem orientação inversa em cada uma das fitas (Figura 4).

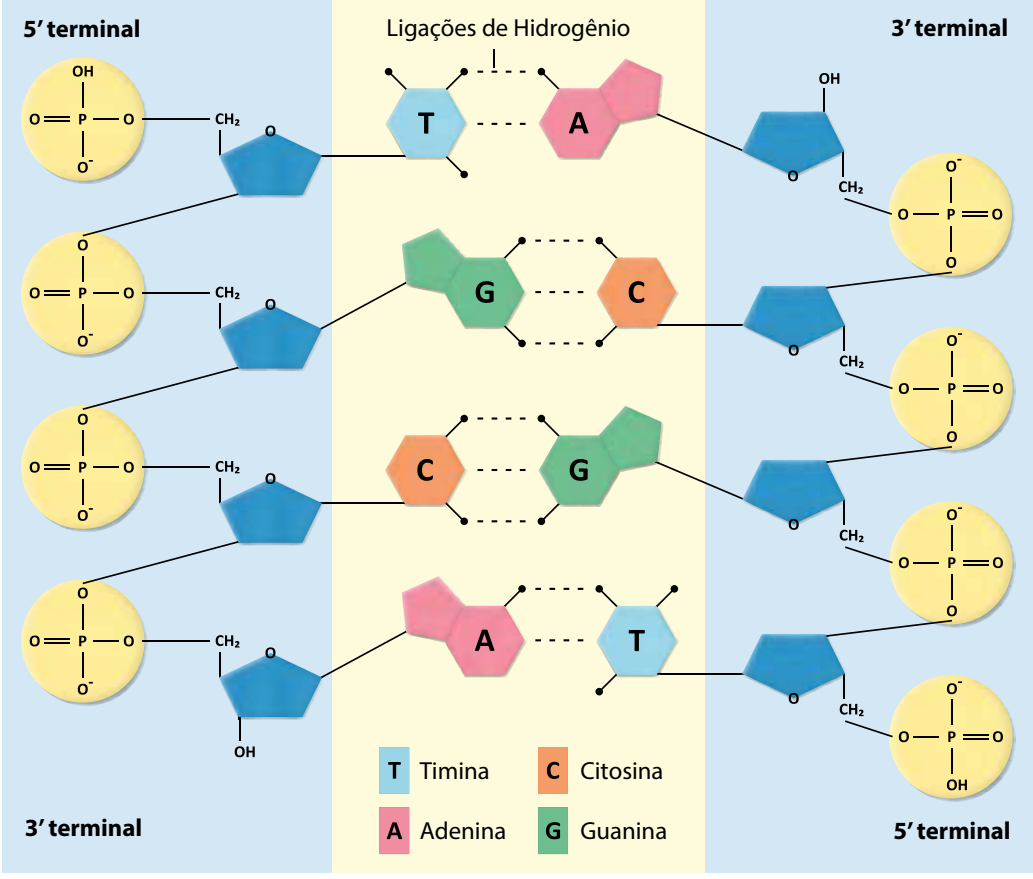


Figura 4 - Representação da estrutura química molecular do DNA

Descrição da Imagem: a imagem representa a estrutura molecular das duas fitas de DNA. Nessa estrutura, observamos, ao lado esquerdo, os nucleotídeos conectados uns aos outros de baixo para cima, com a parte do grupo fosfato voltada para fora (direita), e as bases nitrogenadas voltadas para dentro (esquerda). Do lado esquerdo da imagem, temos a outra fita de DNA cujo nucleotídeos estão conectados de cima para baixo entre os grupos fosfatos de um e a pentose do outro nucleotídeo. Voltados para dentro e conectados à pentose estão as bases nitrogenadas ligadas às bases nitrogenadas da outra fita (complementar). De forma bastante simples, o DNA é semelhante a uma escada, em que as laterais são os grupos fosfatos conectados às pentoses, e os degraus são as bases nitrogenadas conectadas umas às outras.

As bases nitrogenadas na molécula de DNA sempre apresentarão pareamento de guanina com citosina (G-C) e timina com adenina (T-A), sendo assim, segunda a **Regra de Chargaff**, a quantidade de A é a mesma de T, e a quantidade de C é a mesma de G. Portanto, se uma molécula de DNA tem 20% de A, logo, possuirá 20% de T, o restante é composto por 30% de G e 30% de citosina, fechando os 100% de bases nitrogenadas de um DNA. Esta regra não se aplica ao RNA, pois é uma fita simples sem pareamento de bases.

REALIDADE AUMENTADA

Acesse a realidade aumentada no qrcode a seguir para ver como funciona a Estrutura química 3D da molécula de DNA.

As duas cadeias complementares e antiparalelas de nucleotídeos do DNA possuem uma forma levemente retorcida, orientada da esquerda para a direita, denominada de α-hélice, em que cada volta completa possui 10 nucleotídeos. A molécula de DNA possui um diâmetro de 2 nm (nanômetro), e sua superfície possui dois sulcos desiguais, denominados de sulco menor (1,2 nm) e sulco maior (2,2nm) (KAMEI, 2019) (Figura 5).

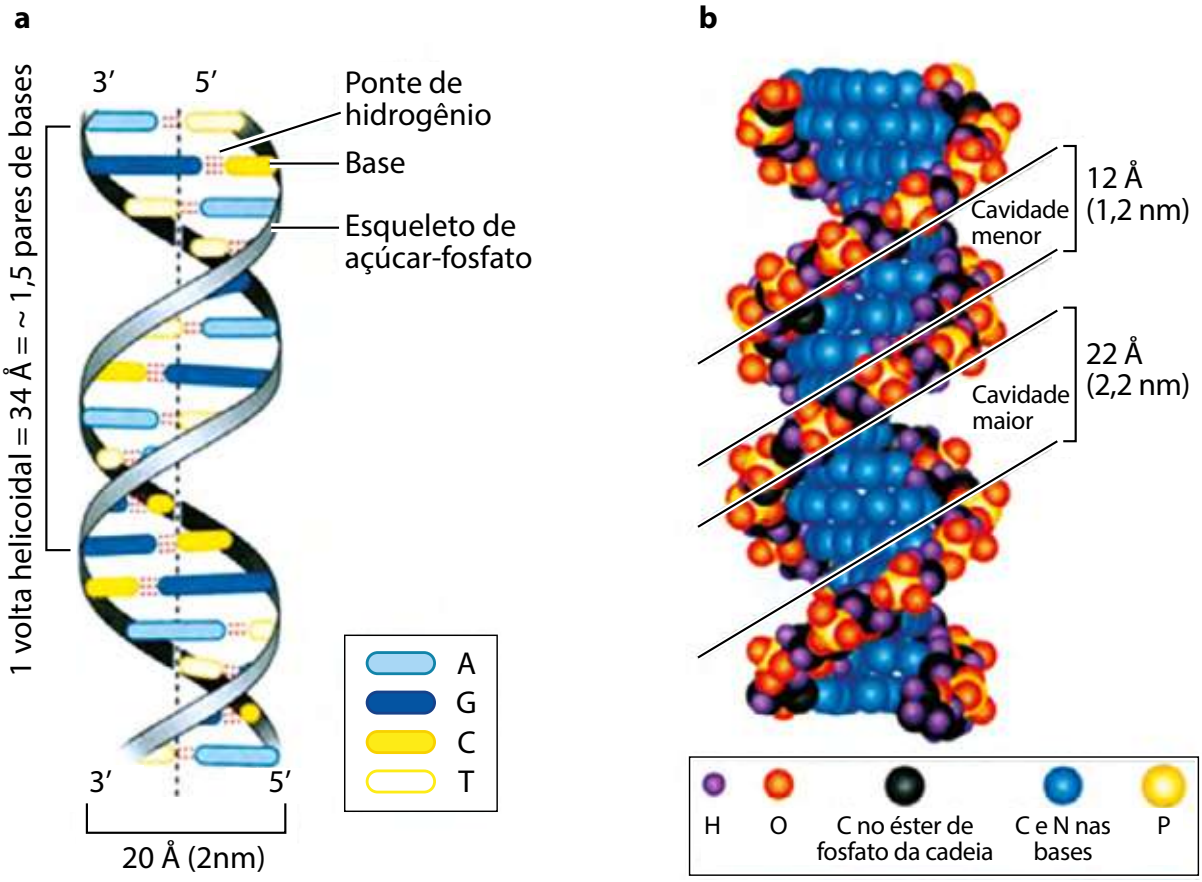


Figura 5 - Representação tridimensional da molécula de DNA / Fonte: Watson et al. (2015, p. 98).

Descrição da Imagem: a imagem representa a estrutura tridimensional do DNA em duas formas. Ao lado esquerdo, o DNA apresenta a forma de uma escada retorcida, e, ao lado direito, a mesma estrutura, porém com os compostos químicos representados por bolinhas coloridas (hidrogênio roxo, oxigênio alaranjado, carbono no éster de fosfato preto, carbono das bases azul e fosfato amarelo). A imagem mostra que a espessura do DNA é de 2 nm (namômetros) e, entre uma torção e outra, possui 2,2 nanômetros no sulco maior, e 1,2 nanômetros no sulco menor.

A molécula de RNA é formada por uma fita simples, originada da transcrição/cópia de um gene, que é um segmento de DNA (Figura 6).

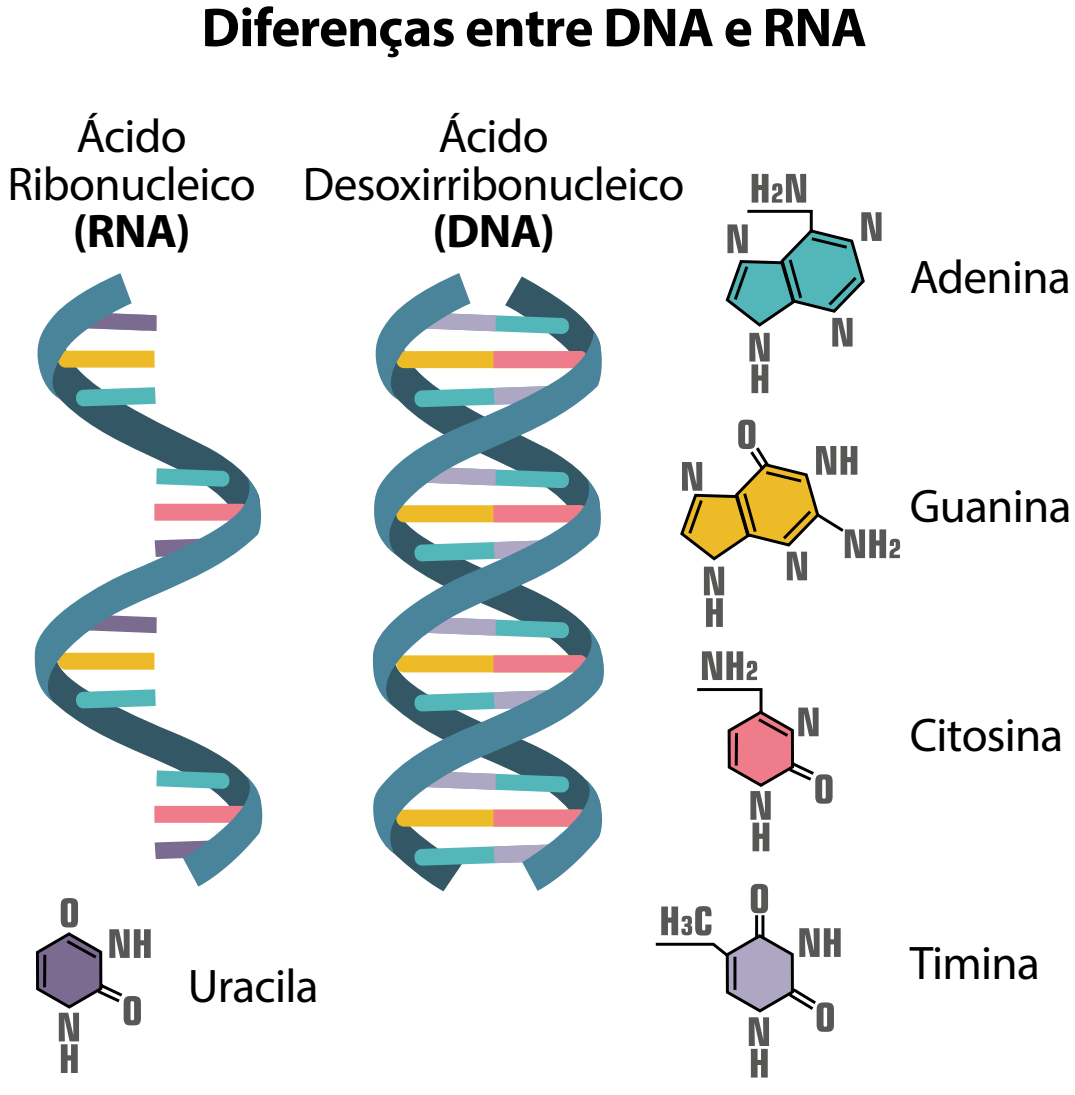


Figura 6 - Figura representativa e comparativa de uma molécula de RNA e DNA

Descrição da Imagem:a imagem traz duas figuras: à esquerda, um RNA, e, à direita um DNA. O RNA é semelhante a uma escada pela metade, com uma torção helicoidal. O DNA é semelhante a uma escada com as duas laterais, apresentando formato retorcido helicoidal. Ainda, na imagem, há as bases nitrogenadas nas laterais das moléculas, sendo que, ao lado do DNA, estão a Adenina, Guanina, Citosina e Timina, e, ao lado do RNA, a uracila.

A presença das bases A, G, U e C, promovem dobras específicas nos diferentes RNAs, de acordo com a função de cada um. Existem diversas moléculas de RNA sintetizadas pelas células, porém três se destacam:

- **RNAm** (**mensageiro**): formado quando ocorre a transcrição de genes que possuem informações para a síntese de uma proteína. A sua molécula é organizada em trincas de nucleotídeos, denominadas de códons, que correspondem a um aminoácido a ser adicionado na cadeia polipeptídica crescente, ou seja, possui a mensagem da síntese proteica (Figura 7).

RNAm e os códons

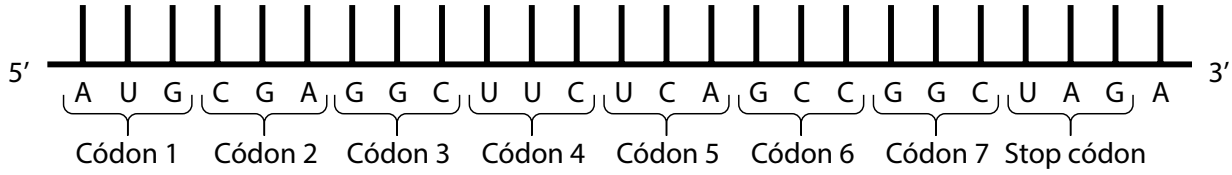


Figura 7 - RNAm representado com as trincas de nucleotídeos (códons) / Fonte: o autor.

Descrição da Imagem: a imagem representa um RNAm (mensageiro) cuja extremidade esquerda é a 5′ e a extremidade direita é a 3′. A imagem é semelhante a uma escada na horizontal, cortada ao meio (em seus degraus). Cada degrau da escada representa um nucleotídeo do RNA. As chaves presentes na imagem mostram trincas de nucleotídeo (códons) e seus respectivos números. O RNAm possui sete códons no total, mais o stop códon no final.

- **RNAr** (**ribossômico**): associado às proteínas, dá origem às subunidades maior e menor dos ribossomos (Figura 8), que se unem para realizar a tradução do RNAm e, sequencialmente, a síntese da proteína. Durante este processo, esta organela atrai os RNAt (transportador) para se ligarem aos códons do RNAm e aos sítios ativos do interior do ribossomo, onde ocorre a catalização das ligações peptídicas entre os aminoácidos.

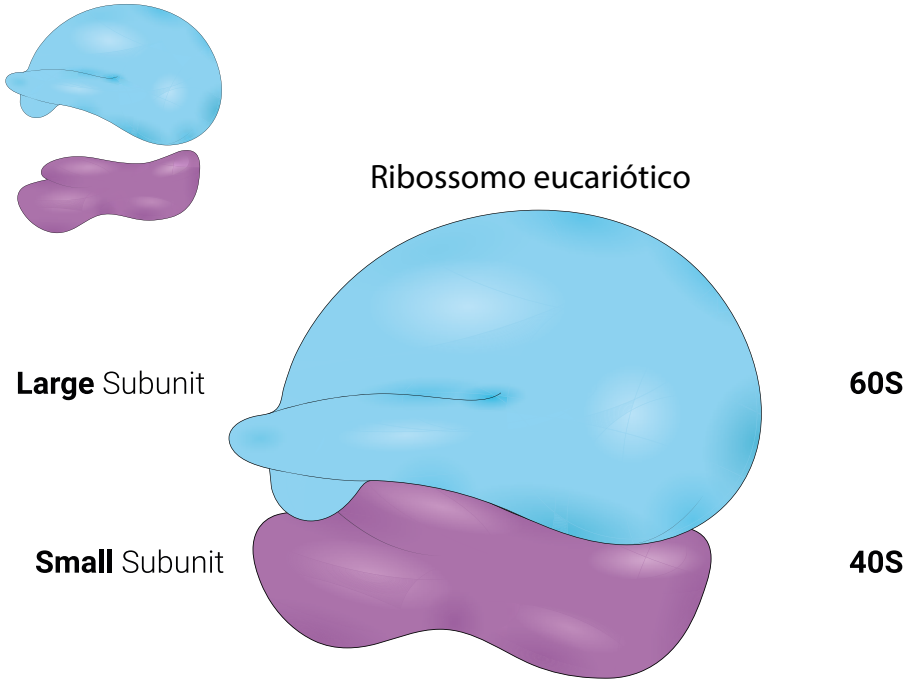


Figura 8 - Estrutura das subunidades maior e menor do ribossomo

Descrição da Imagem: a imagem está retratando a organela ribossomo de células eucariontes, no centro da figura, e, no canto superior esquerdo, está uma miniatura da organela com as subunidades maior (acima) e menor (abaixo) separadas. Na imagem, a subunidade maior está representada em cor azul na parte de cima, com uma forma de semicírculo. Já a subunidade menor está representada por cor roxa, na parte inferior, formando a base do ribossomo (parte de baixo). As duas subunidades juntas formam o ribossomo.

- **RNAt** (**transportador**): possui, em sua extremidade, uma sequência nucleotídica CCA (lida no sentido 5' para o 3') que permite a ligação do aminoácido que será encaminhado para síntese proteica. Cada RNAt possui especificidade para cada um dos 20 aminoácidos diferentes. Outra característica desse RNAt é a presença de ligações de hidrogênio entre suas próprias bases nitrogenadas complementares, formando uma dupla fita em forma de cruz (Figura 9). Essas ligações permitem a exposição do anticódon, que é uma trinca específica de complementaridade com o códon do RNAm, essa complementação códon/anticódon é responsável pela sequência específica de introdução de aminoácidos na cadeia crescente de proteína (SNUSTAD; SIMMONS, 2001; KAMEI, 2019).

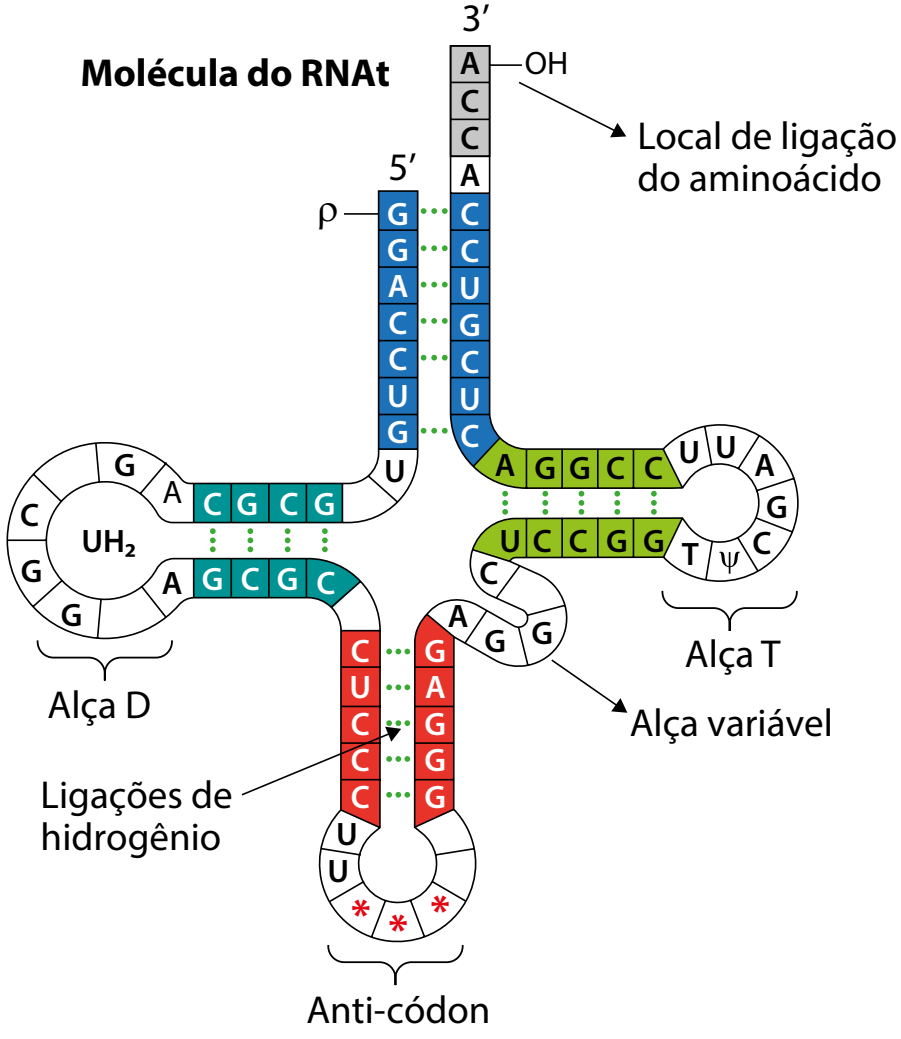


Figura 9 - Imagem ilustrativa do RNAt (transportador) / Fonte: adaptada de Wikimedia Commons (2006).

Descrição da Imagem: a figura representa um RNAt (transportador). Este RNA é composto de uma única fita que se dobra em formato de cruz invertida cuja parte superior é o local de conexão do aminoácido. As outras três pontas da cruz formam alças (loops), sendo a alça oposta à que recebe o aminoácido, o anticódon, que pareia com o códon do RNAm (mensageiro). Para que o RNAt tenha o formato de cruz, ele faz pareamentos entre as bases de sua cadeia.

Em organismos eucariontes, o DNA genômico da espécie é encontrado delimitado pelo núcleo celular. Esta organela passa por alterações morfológicas durante os processos de divisão da célula, porém, quando não está em divisão, esse núcleo é denominado núcleo interfásico onde o DNA se apresenta em forma de cromatina, que é uma associação entre DNA e proteínas histonas e não-histonas. As histonas são proteínas de baixo peso molecular, não se renovam constantemente e são de cinco tipos a H2A, H2B, H3 e H4. Essas proteínas estão duplicadas e se associam formando um octâmero, semelhante a um cilindro de, aproximadamente, 10nm de diâmetro, em que o DNA se envolve por quase duas voltas. A quinta histona é a H1, que funciona como um grampo, prendendo o DNA no octâmero de histona (DE ROBERTIS; HIB, 2012) (Figura 10). Cada nucleossomo (unidade de cromatina em que o DNA está enovelado no octâmero de histonas) possui distância de 20 a 60 pares de bases do nucleossomo seguinte.

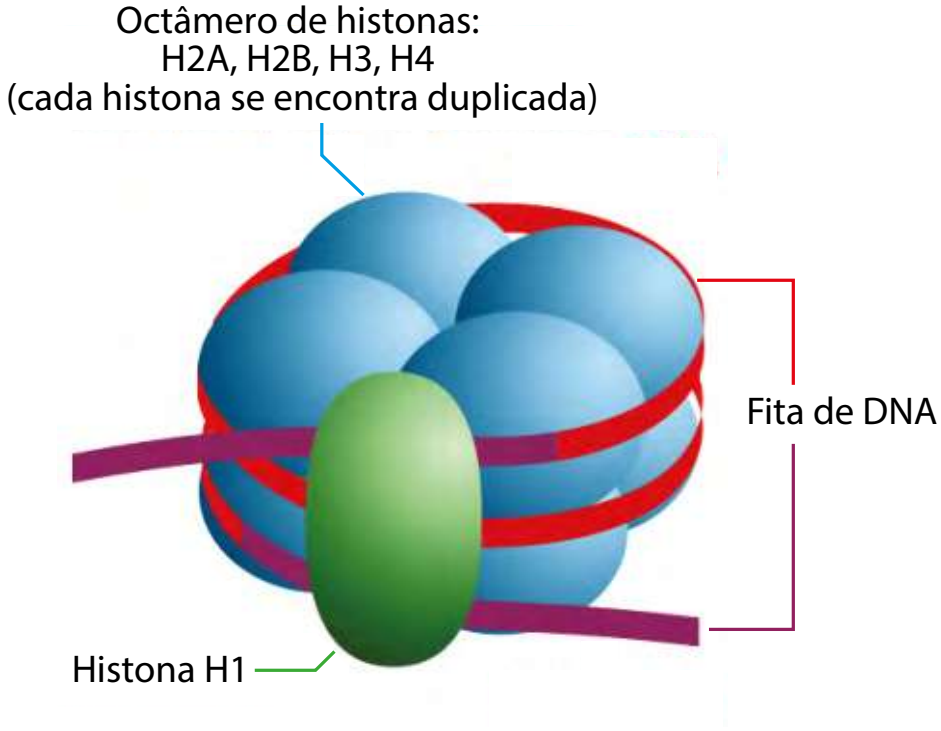


Figura 10 - Estrutura de octâmero de histonas e o enovelamento do DNA na formação da cromatina
Fonte: Wikimedia Commons (2012).

Descrição da Imagem: a imagem representa o octâmero de histonas com o DNA enovelado, representado por oito bolas azuis conectadas, formando um cubo. No entorno do octâmero, são realizadas duas voltas por uma fita vermelha e roxa que representa o DNA. Uma histona H1, representada por uma estrutura verde oval, conecta-se no octâmero prendendo a fita de DNA.

A cromatina do núcleo interfásico tem a aparência de um colar de contas, devido aos nucleossomos e o espaço entre eles. Para que o DNA possa ficar acomodada no núcleo celular, a cromatina ainda passa por mais um processo de enrolamento, formando uma estrutura secundária helicoidal denominada solenoide, em que as histonas H1 de cada um de seis nucleossomos se ligam entre elas (Figura 11).

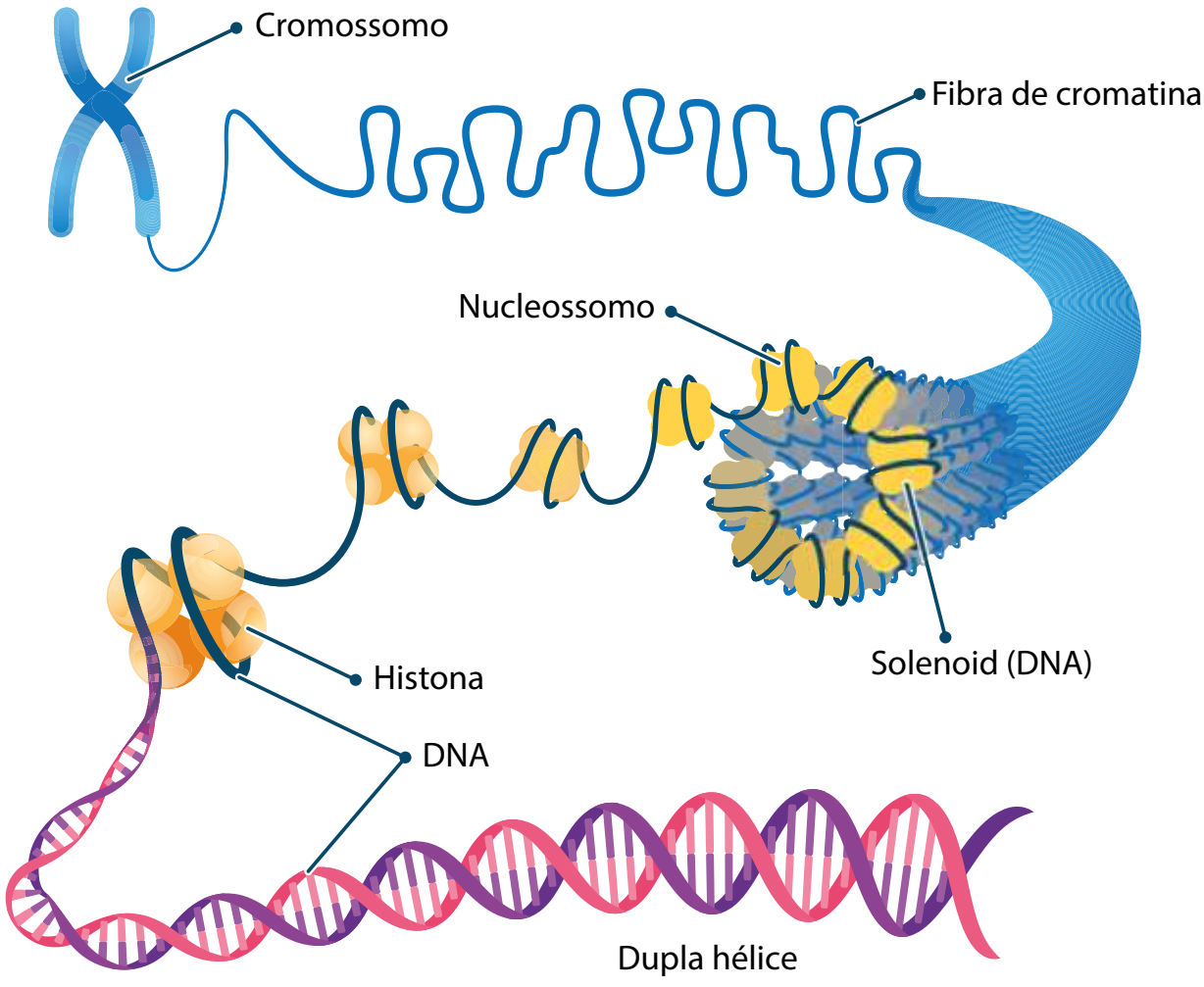


Figura 11 - Formação da cromatina e solenoide de DNA a partir de nucleossomos

Descrição da Imagem: a imagem representa a formação do cromossomo. A imagem inicia na parte inferior com a dupla hélice de DNA se enovelando nos octâmeros de histonas, formando os nucleossomos e a cromatina, semelhante a um colar de contas. Na sequência os nucleossomos se enovelam entre eles dando origem a uma estrutura cilíndrica oca e extensa, denominada solenoide de DNA, que se condensa mais ainda formando o cromossomo.

Em análises microscópicas, durante a interfase do ciclo celular, é possível observar dois tipos de cromatina, a **eucromatina**, que são regiões onde as fitas de DNA se encontram menos condensadas e, transcricionalmente, ativas e regiões de **heterocromatina**, que são partes mais condensadas da cromatina e, transcricionalmente, inativos (Figura 12).

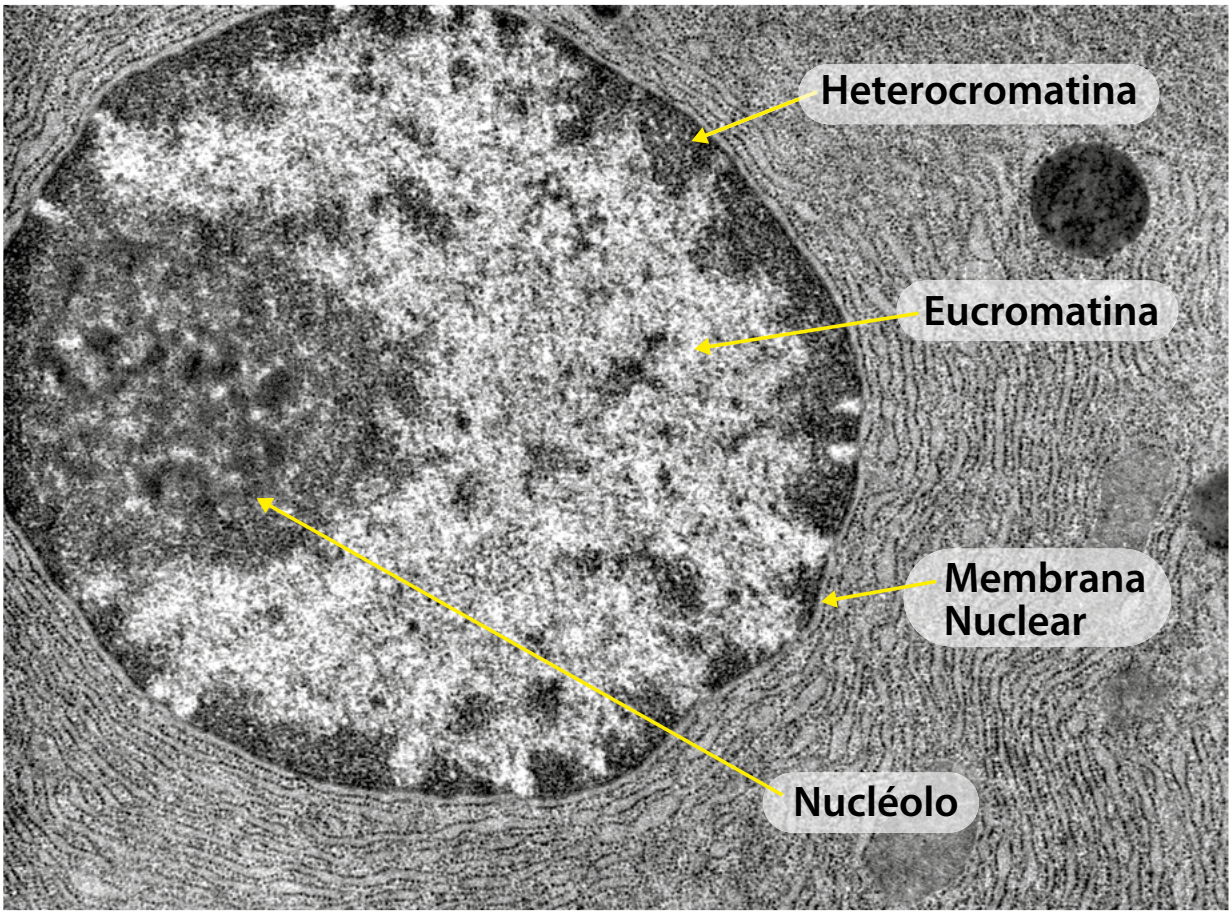


Figura 12 - Fotomicrografia de núcleo celular com identificação de eucromatina e heterocromatina, além de micronúcleo

Descrição da Imagem: a imagem em preto e branco é uma fotografia microscópica de um núcleo celular. O núcleo se apresenta redondo com o entorno escuro e manchas escuras em seu interior, a heterocromatina. As manchas brancas (entre as manchas de heterocromatina) representam a eucromatina. Ainda, no interior do núcleo, está o nucléolo, uma estrutura arredondada escura ocupando cerca de 25% do espaço nuclear.

A heterocromatina pode ser constitutiva ou facultativa. A heterocromatina constitutiva encontra-se em um maior ponto de enovelamento da cromatina, apresentando estabilidade no genoma, nos diferentes tipos celulares, é encontrada em regiões de DNA repetitivo satélite, nos centrômeros dos cromossomos e no braço longo do cromossomo Y (cromossomo sexual masculino), essa heterocromatina também tem a função de fazer com que alguns genes não sejam expressos. Já a heterocromatina facultativa é encontrada com variação em seu nível de condensação, podendo assumir, em determinado momento de sua diferenciação, estado de heterocromatina, e, em outros, de eucromatina, ela é encontrada nos cromossomos X, que determinam o sexo feminino. Nesse cromossomo, a heterocromatina apresenta-se durante toda a vida da mulher e é conhecido como corpúsculo de Barr. Esta característica só não é detectada durante o desenvolvimento embrionário feminino, estágio em que essas regiões se apresentam de forma eucromática (DE ROBERTIS; HIB, 2012).



Como apresentado na teoria celular moderna, proposto por Rudolf Virchow (1821-1902), entre outras características, as células são responsáveis pela hereditariedade e se originam de outra preexistentes, logo, conclui-se que o material genético é passado de uma célula a outra, por meio da divisão celular. Durante o ciclo celular, no momento da divisão da célula, a cromatina muda sua estrutura para um nível maior de condensação, até a formação dos cromossomos visíveis em microscópio óptico (Figura 11). Após a condensação, os cromossomos tomam morfologias distintas, que são determinadas pela posição do centrômero, que é uma região de cromatina mais delgada, denominada constrição primária (Figura 13). Assim, esses cromossomos são classificados como:

- **Metacêntrico**: apresenta um centrômero central, dividindo os cromossomos com dois braços, maior (q) e curto (p), com tamanhos iguais ou similares.
- **Submetacêntrico**: apresenta um centrômero deslocado do centro dos cromossomos, fazendo com que os braços p e q possuam tamanhos desiguais.
- **Acrocêntrico**: são aqueles cromossomos em que o centrômero está posicionado em região subterminal. Em humanos, esses cromossomos apresentam uma constrição secundária, uma região fina de cromatina, que liga uma porção pequena de cromatina condensada, denominada satélite.
- **Telocêntrico**: a junção do centrômero ocorre entre os telômeros das cromátides-irmãs. Os telômeros são as extremidades dos braços cromossômicos, têm composição de DNA repetitivo e função de proteção dessas extremidades contra degradação e quebras.

Morfologia dos cromossomos

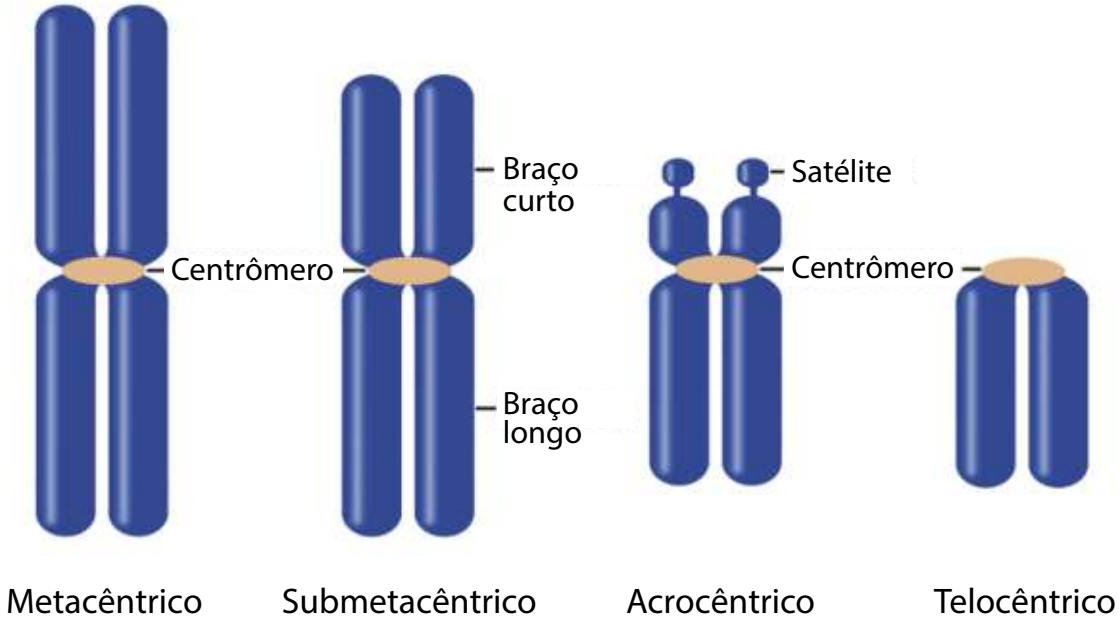


Figura 13 - Morfologia dos cromossomos

Descrição da Imagem: a imagem representa os diferentes tipos de cromossomos. O primeiro, da esquerda para direita, é o cromossomo metacêntrico, em que os dois lados do cromossomo (cromátides na cor azul) se conectam por um centrômero (semelhante a uma estrutura oval na horizontal na cor bege), localizado no meio dos cromossomos, formando uma espécie de X. O segundo cromossomo é um submetacêntrico, semelhante ao metacêntrico, porém com o centrômero deslocado um pouco acima do meio do cromossomo, deixando os braços superiores do X menores que os inferiores. O terceiro é o acrocêntrico, em que o centrômero está quase na porção final do braço curto (superior). Acima de seu centrômero, existe uma constrição secundária, região delgada de cromatina, em que, na sua extremidade, há um aglomerado de cromossomo em forma de bolinha denominada satélite. O quarto e último cromossomo é um telocêntrico, em que não existe a presença do braço curto superior, pois o centrômero está conectando as extremidades do cromossomo.

Durante o ciclo celular, a célula passa por dois processos principais, a interfase e a mitose (Figura 14).

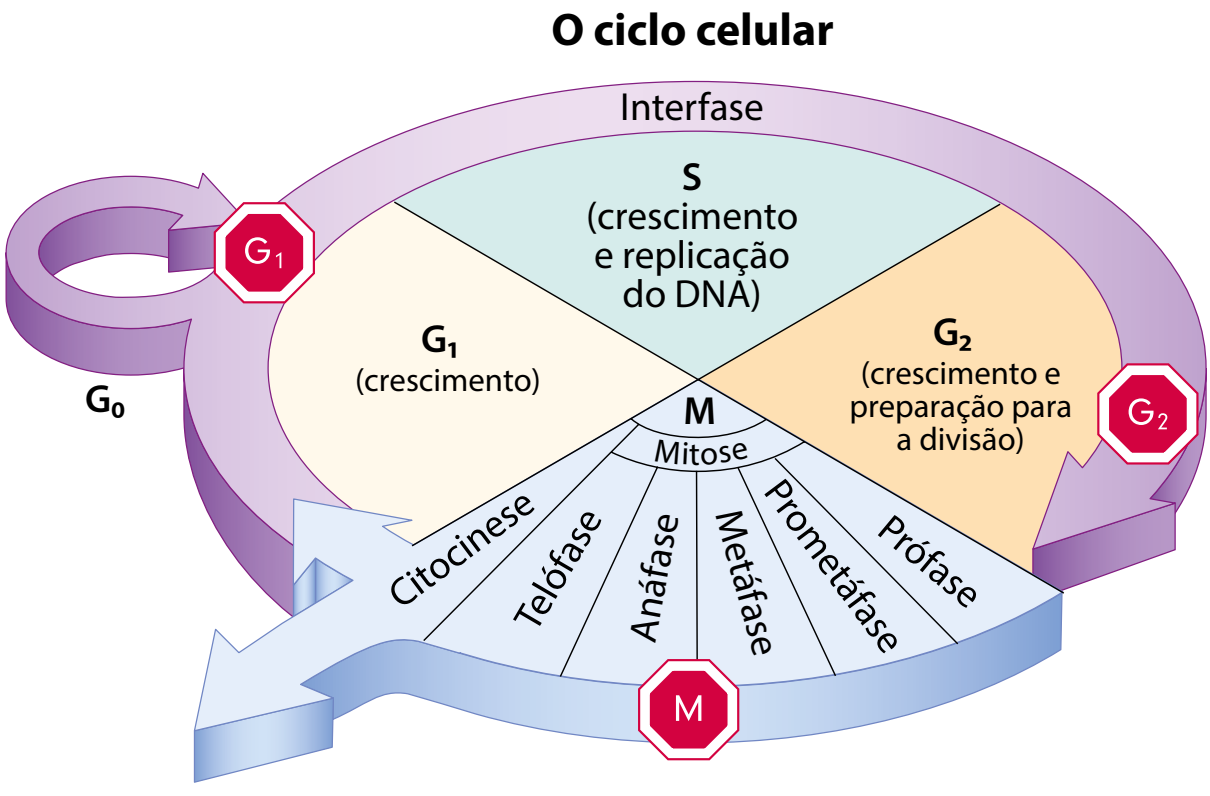


Figura 14 - Representação do ciclo celular com todas as suas fases: G1, S, G2 e divisão celular (mitose)

Descrição da Imagem: a imagem representa o ciclo celular em forma de um círculo redondo com setas indicando um sentido horário de acontecimentos. A primeira fase é a G1, do lado esquerdo, em que há o crescimento celular, na sequência, na parte superior do círculo está a fase S, que é a de duplicação do DNA; a sequência, à direita do círculo, está a fase G2, em que a célula está em crescimento e preparações para a próxima fase, que está na parte inferior do círculo, a mitose (a divisão da célula propriamente dito) onde ocorre a separação em duas células do material genético duplicado na fase S. Se estiver tudo bem, a célula poderá iniciar um novo ciclo, porém se houver algum erro na célula, ou não houver necessidade de recomeçar mais um ciclo celular, a célula entra em G0, um estado de repouso, que está representado por uma seta na cor rosa saindo e voltando à fase G1, representanto a entrada em G0 e o retorno à fase G1.

Segundo De Robertis e Hib (2012), Junqueira e Carneiro (2012) e Alberts *et al.* (2017) a **interfase** é a fase que ocorre entre uma mitose e outra e possui três etapas:

- 1ª etapa: **fase G1** – em mamíferos, essa fase tem duração aproximada de cinco horas. Ao final desta etapa, existe o ponto de restrição (ponto R) também conhecido como ponto de checagem em que é verificada a presença de fatores de crescimento, tamanho celular e qualidade do DNA, e, caso o material genético possua danos irreparáveis, é realizado a apoptose celular. Em alguns casos, como em células neurais, a célula pode entrar em G0, estágio em que não se inicia um novo ciclo celular, porém em células de tecidos que passam por traumas, como cortes de cirurgias ou estímulos químicos, ocorre a reativação do ciclo celular.
- 2ª etapa: **fase S** – ao entrar no período S, que possui uma duração aproximada de sete horas, inicia-se a síntese/duplicação do DNA, em que é realizada a cópia de todo o genoma celular (todos os 46 segmentos cromossômicos, no caso dos humanos), esse processo também é denominado replicação (Figura 15). Ao entrar em G1, a célula possui uma quantidade de DNA

denominada de 2C (que é o teor de DNA), ao passar pela fase S, este teor de DNA passa para 4C, depois, na divisão mitótica, dará origem a duas células filhas 2C idênticas à célula-mãe. Ainda na fase S, existem uma avaliação da qualidade do DNA e reparo do material genético que tenha algum erro advindo da síntese.

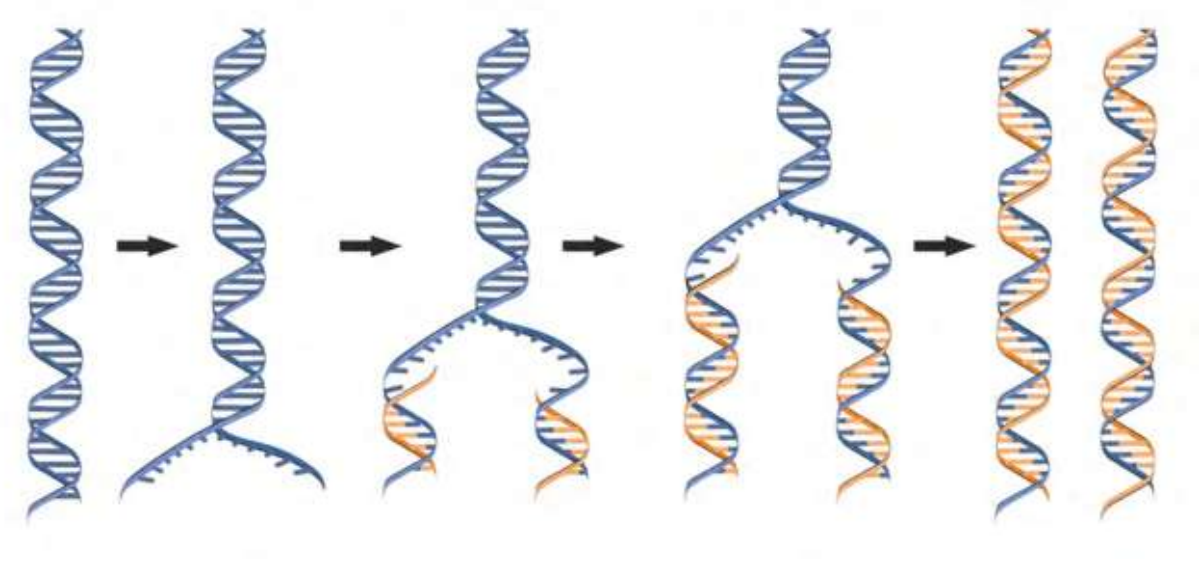


Figura 15 - Síntese da duplicação semiconservativa do DNA que ocorre na fase S do ciclo celular

Descrição da Imagem: a figura representa o processo simplificado da duplicação do DNA. Da esquerda para a direita, temos a dupla fita de DNA (em azul), semelhante a uma escada retorcida de forma helicoidal. Na sequência, as ligações de hidrogênio começam a se desfazer e a fita de DNA vai se abrindo (quebrando os degraus e abrindo a escada). Na sequência, em cada fita de DNA aberta, inicia-se a síntese da fita complementar (cor laranja), sendo que, na última figura, temos duas fitas de DNA inteiras, cada uma com a fita original (velha) e uma fita nova recém-sintetizada.

- 3ª etapa: **fase G2** – com duração aproximada de duas horas, essa fase antecede a mitose. Ao final da etapa G2, existe um ponto de checagem que verifica se a célula possui condições para passar para a próxima etapa, como o tamanho celular, qualidade e integridade do DNA e se a duplicação ocorreu por completo. Se houver erros, a célula realizará o reparo do material genético, e, se a síntese de todas as fitas de DNA não foi finalizada, a célula pausará em G2, até que o processo esteja completo. Caso a célula não consiga reparar os erros, a proteína P53 sinaliza a apoptose (morte celular programada), impedindo o DNA danificado de continuar o ciclo e ser passado adiante. Este mecanismo é muito importante na prevenção do desenvolvimento de câncer.

A replicação do DNA constitui o prólogo da divisão celular, ou seja, só é realizado para que o ciclo celular possa dar continuidade e entrar na divisão celular, que pode ser a mitose ou a meiose. A **mitose** ocorre em células somáticas, que são todas as células do organismo, com exceção dos gametas. Esse processo é equacional, pois células diploides (2n) dão origem a duas células também diploides, ou seja, as células-mãe dão origem a duas células-filhas com a mesma quantidade de material genético (Figura 16).

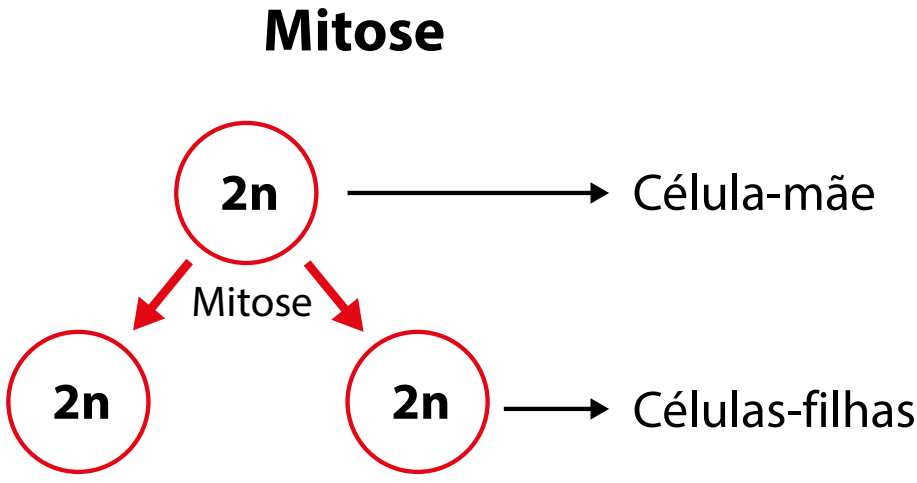


Figura 16 - Divisão mitótica em que uma célula mãe diploide (2n) dá origem a duas células-filhas iguais (2n) / Fonte: o autor.

Descrição da Imagem: a imagem representa a mitose. Acima, está um círculo vermelho com o símbolo 2n em seu interior, apontando que se trata de uma célula diploide. Essa célula está nomeada como célula-mãe. Abaixo dessa célula, existem duas novas células representadas com círculos vermelhos e diploides, apontadas como originárias da célula mãe por mitose.

A mitose inclui quatro etapas na divisão da célula (Figura 17):

- 1ª etapa: na **prófase** (pro, primeira), ocorre uma supercondensação da cromatina, dando início à formação dos cromossomos individualizados, em que cada um possui duas cópias do DNA (replicado na fase S), e cada cópia recebe o nome de cromátide-irmã, que se conectam por uma região denominada centrômero, dando origem às diferentes morfologias cromossômicas (Figura 13). Ainda na parte externa do centrômero, existe uma placa denominada cinetócoro, onde as fibras do fuso mitótico se ligarão para a separação das cromátides**.** Na prófase, ainda acontece a desintegração da carioteca, expondo os cromossomos no citoplasma celular. Os centríolos (centrossomos) formam o áster, que é a projeção das fibras do fuso mitótico (microtúbulos) e iniciam a migração para os pólos opostos da célula. A desintegração da carioteca pode ser denominada de **prometáfase**.
- 2ª etapa: a **metáfase** (meta, meio/metade) é a fase em que os cromossomos apresentam o maior nível de condensação e se tornam visíveis ao microscópio óptico. Nessa fase, as fibras do fuso mitótico conectam-se aos cinetócoros e alinham os cromossomos no centro da célula, dando origem à placa metafásica ou placa equatorial.
- 3ª etapa: a **anáfase** (*ana*, movimento) é a etapa em que as fibras do fuso mitótico puxam e separam as cromátides irmãs para pólos opostos da célula.
- 4ª etapa: a **telófase** (*telos*, fim) é a fase que ocorre o desaparecimento do fuso mitótico e reconstituição dos núcleos com o material genético em seu interior. Na sequência, o material genético se descondensa retornando à cromatina. Ao final da telófase, ocorre a citocinese, que é a separação da membrana plasmática, em que filamentos de miosina e actina atuam, formando um anel contrátil, causando o **enforcamento** da membrana da célula e a separação das duas células-filhas.

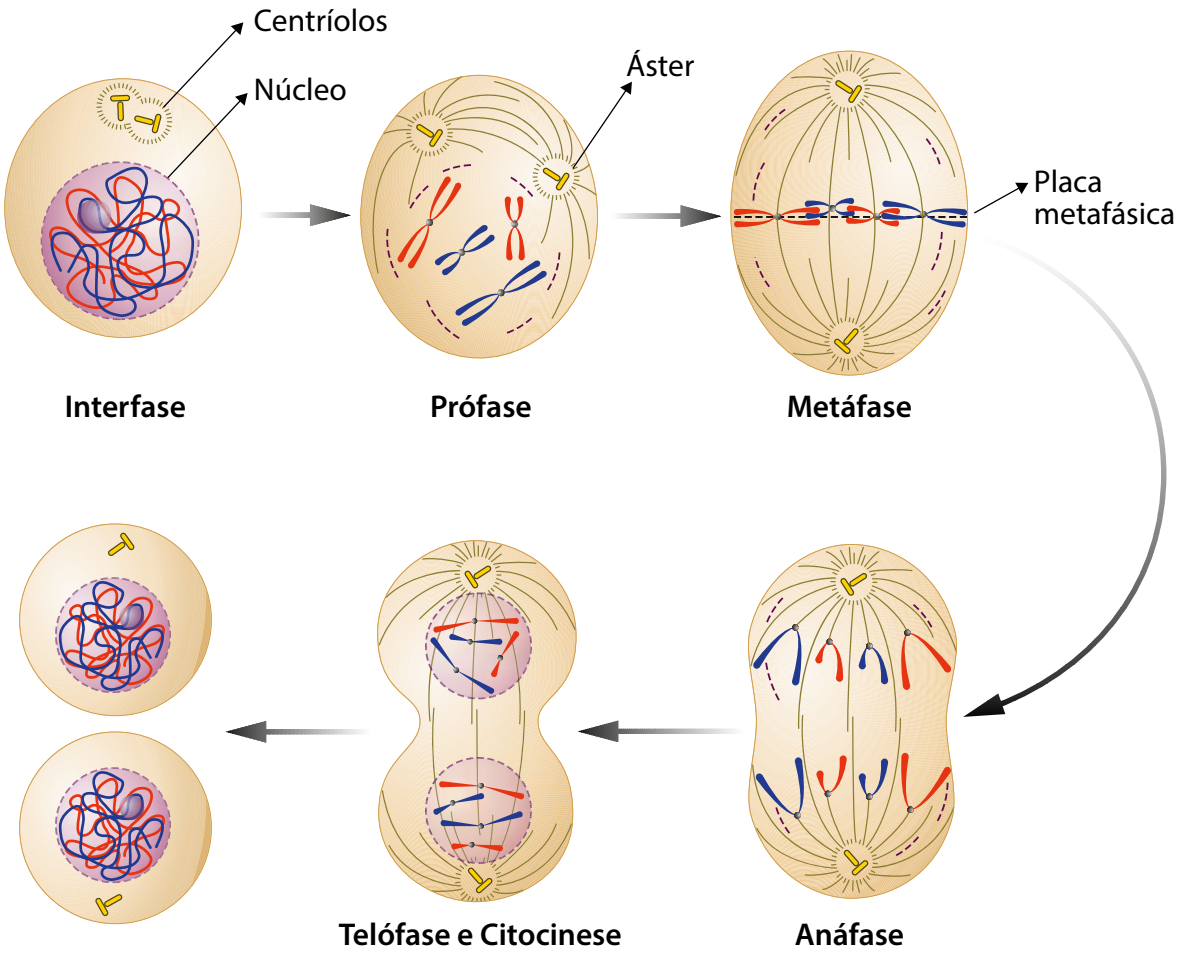


Figura 17 - Divisão celular por mitose, com representação de todas as etapas

Descrição da Imagem: a imagem representa o processo de mitose. O início dá-se no canto superior esquerdo, com a representação de uma célula redonda em interfase na cor caramelo. Dentro dela, estão os centríolos duplicados, semelhantes a dois bastões pequenos perpendiculares cada um, além do núcleo na cor roxa com linhas vermelhas e azuis, em seu interior, representando o DNA. À sua direita, está outra célula em prófase, em que o núcleo desaparece, e são vistos quatro cromossomos, dois azuis e dois vermelhos, que são estruturas do DNA condensado, e os centríolos formam o centrossomo, e, a partir dele, projetam-se as fibras do fuso, e os centríolos começam a migrar para polos opostos da célula. No canto superior direito, está outra célula em metáfase, em que as fibras do fuso se prenderam no cinetócoro de cada cromátide de cada cromossomo e os alinharam no meio da célula. Abaixo, está representada a anáfase, em que as cromátides irmãs dos cromossomos são separadas e puxadas pelas fibras do fuso para lados opostos da célula. No lado esquerdo (seguindo a seta), outra célula em telófase e citocinese é representada, onde são formados dois núcleos com as cromátides separadas em seu interior, além de haver um enforcamento da membrana celular, no meio da célula, para a separação em duas novas células. No canto inferior esquerdo, duas células idênticas à célula em interfase que iniciou a divisão celular não mostradas.

Para evitar erros durante a mitose, existe o **ponto de checagem M**, também conhecido como ponto de checagem do fuso, em que é verificado se todos os cromossomos estão conectados nas fibras do fuso mitótico. Caso um cromossomo não esteja conectado, a célula para a divisão até que esse cromossomo retardatário esteja na posição correta (DE ROBERTIS; HIB, 2021; KHAN ACADEMY, [2021], on-line).

Seres unicelulares, como leveduras, fungos filamentosos e alguns protistas fazem divisão mitótica, porém denominada fechada, em que a carioteca é mantida e os fusos mitóticos se formam no interior

nuclear (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012). Organismos procariontes, como bactérias, não realizam mitose, e sim divisão binária, embora sua replicação de DNA assemelha-se a de eucariontes.

Vamos ampliar o conhecimento?
Células animais realizam a citocinese centrípeta, com o **enforcamento** da membrana celular em direção ao centro. Já células vegetais possuem uma citocinese centrífuga, com formação de fragmoplastos no interior celular, que crescem em direção à membrana.

Outro processo de divisão celular é a **meiose**, que ocorre para a formação de células gaméticas (espermatozoide e óvulo no caso de animais). A meiose é reducional, pois uma célula-mãe 2n dá origem a quatro células n (haploides) ao final da meiose II (Figura 18), essas células darão origem aos gametas, e não retornam ao ciclo celular. Esse processo torna possível a reprodução sexuada, não só em animais, mas também em organismos como as plantas.

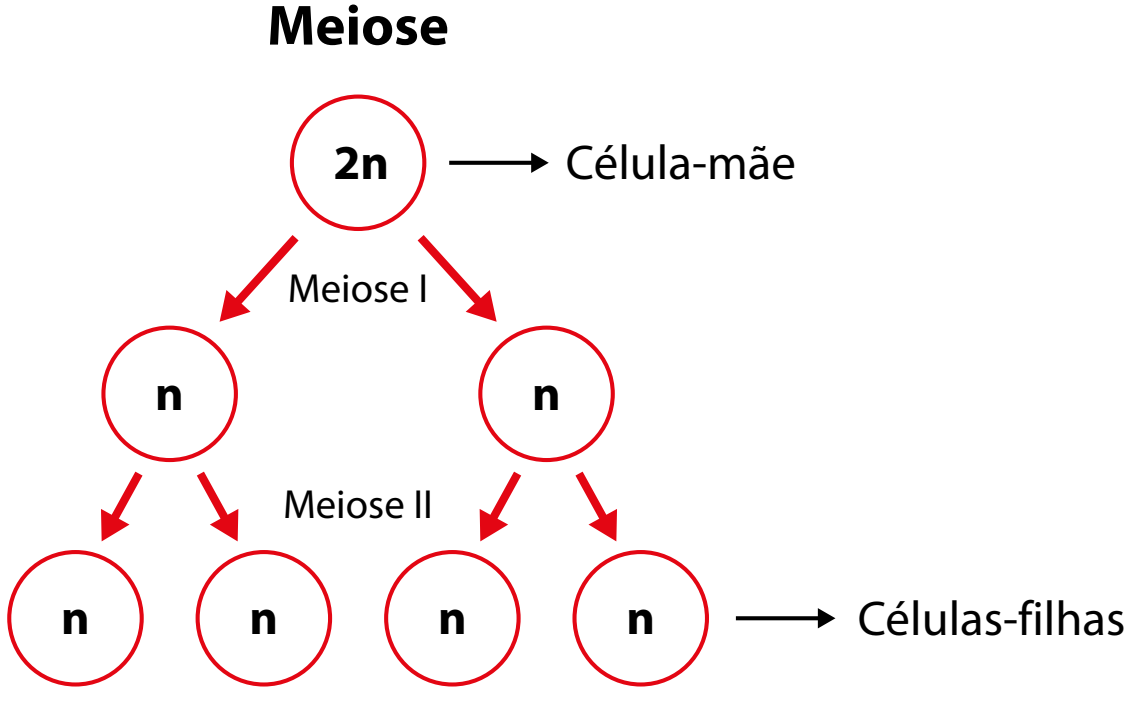


Figura 18 - Divisão meiótica em que a célula-mãe diploide (2n) dá origem a quatro células-filhas iguais haploides (n) / Fonte: o autor.

Descrição da Imagem: representação da meiose. Acima, está um círculo vermelho com o símbolo 2n em seu interior, o que significa uma célula diploide, que é a célula-mãe. Abaixo dessa célula, há duas novas células representadas com círculos vermelhos, porém haploides, apontando que houve a meiose I. Essas células haploides ainda originam duas novas células haploides, cada uma totalizando quatro células ao final da meiose II, denominadas de células filhas.

Cada uma das divisões meióticas (I e II) possui as mesmas etapas da mitose, porém, na meiose I, ocorre a separação dos cromossomos homólogos (pares cromossômicos) e, na meiose II, ocorre separação das cromátides irmãs. A **meiose I** possui quatro etapas (DE ROBERTIS; HIB, 2012; JUNQUEIRA; CARNEIRO; 2012; ALBERTS *et al.*, 2017):

- 1ª **prófase I**: ocorre o processo de *crossing-over,* ou permuta gênica, em que consiste na troca de material genético entre os cromossomos homólogos, permitindo que ocorra variabilidade genética, um dos principais fatores de evolução das espécies e de fazer com que cada ser humano possua suas características próprias e, ainda assim, possuir semelhanças hereditárias com seus antecedentes. A prófase I ainda é dividida em (Figura 19):

I. Leptóteno (do grego, *leptos* = delgado), nesta fase, as extremidades das moléculas de DNA ancoram-se na lâmina nuclear, favorecendo o pareamento entre os cromossomos homólogos, ocorre o início da condensação da molécula de DNA e a conexão entre as cromátides-irmãs na região do centrômero.

II. Zigóteno (do grego, *zygon* = par), onde tem início o pareamento entre os cromossomos homólogos por um complexo proteico denominado complexo sinaptonêmico.

III. Paquíteno (do grego, *pachys* = espesso) é a fase determinada pelo pareamento de todos os cromossomos homólogos pelo complexo sinaptonêmico, formando os bivalentes. No complexo sinaptonêmico, existem nódulos de recombinação (proteínas) que induzirão à troca de partes do DNA entre os homólogos. Este processo é conhecido como *crossing-over*.

IV. Diplóteno (do grego *diplóos* = duplo), onde os complexos sinaptonêmicos se desfazem, porém ainda estão próximos, formando quiasmas, que são regiões onde ocorreu o *crossing-over*.

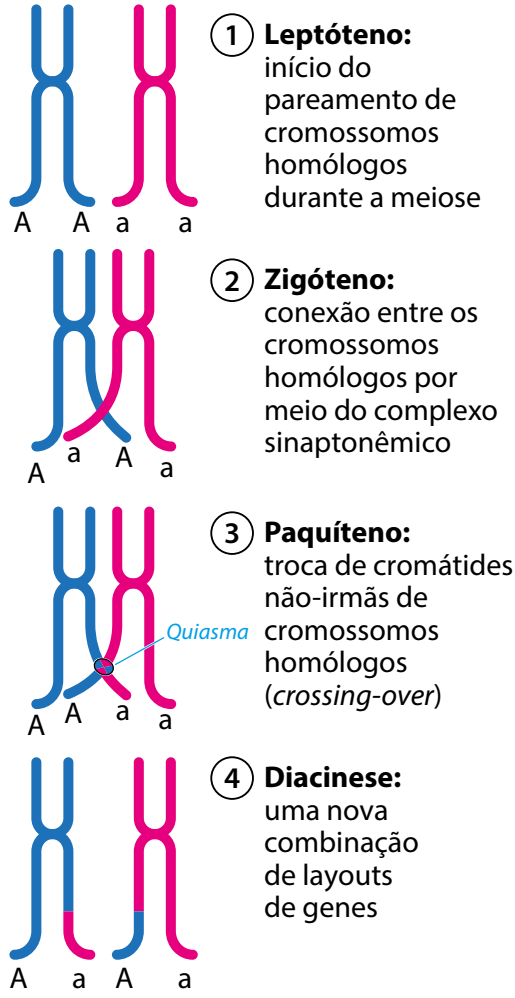


Figura 19 - Representação das fases da prófase I
Fonte: Wikimedia Commons (2009).

Descrição da Imagem: a figura representa as divisões da prófase I. De cima para baixo, estão representados quatro pares de cromossomos homólogos, sendo um azul e outro rosa. No primeiro par, está mostrando o leptóteno, em que os cromossomos estão condensados e se aproximando para o pareamento. O segundo par é a formação do bivalente, ou seja, quando os cromossomos homólogos se conectam por proteínas que formam o complexo sinpatonêmico. O terceiro par mostra o momento do crossing-over, em que um trecho de uma das cromátides (braço longo abaixo do centrômero) se conecta ao braço de uma das cromátides de seu cromossomo homólogo. O quarto e último par mostra a diacinese, em que os cromossomos já estão separados com o segmento de DNA das cromátides que estavam sobrepostas, trocados.

V. Diacinese (do grego dia = através) é a fase que antecede a metáfase I. Nesta etapa, os cromossomos se desprendem da carioteca, e esta se desfaz, expondo os cromossomos no citoplasma celular. Porém os quiasmas ainda estão presentes e auxiliam na organização dos homólogos bivalentes na formação da placa equatorial da metáfase. Ainda, na prófase I, ocorre a formação do áster pelas fibras do fuso projetadas pelo centrossomo, que iniciam migração aos pólos opostos da célula.

- 2ª **metáfase I**: nesta fase, ocorre a ligação entre as fibras do fuso mitótico ao cinetócoro dos cromossomos homólogos (bivalentes), alinhando-os no eixo central das células, formando a placa metafásica.
- 3ª **anáfase I**: ocorre a separação dos cromossomos homólogos, que são puxados para pólos opostos da célula.
- 4ª **telófase I**: ocorre a descondensação dos cromossomos e o reaparecimento da carioteca, que envolve o DNA. Na sequência, ocorre a citocinese e a formação de duas células-filhas haploides.

A **meiose II** acontece nas duas células-filhas haploides, originadas na meiose I e possui quatro etapas (Figura 20):

- 1ª **prófase II**: nesta etapa, acontece a condensação da cromatina em cromossomos. Porém, agora, as células são haploides, sendo que cada cromossomo ainda possui as duas cromátides-irmãs. Na prófase II, também ocorre a desintegração da carioteca e a formação do áster.
- 2ª **metáfase II**: os cromossomos condensados possuem uma conexão entre o cinetócoro de cada cromátide-irmã e a fibra do fuso, dando origem à placa metafásica.
- 3ª **anáfase II**: nesta fase, as fibras do fuso mitótico puxam as cromátides irmãs para os pólos opostos da célula.
- 4ª **telófase II**: desaparecimento do fuso mitótico, reaparecimento do núcleo com delimitação do DNA em seu interior. Ao final, ainda ocorre a citocinese e a formação de quatro células-filhas haploides.

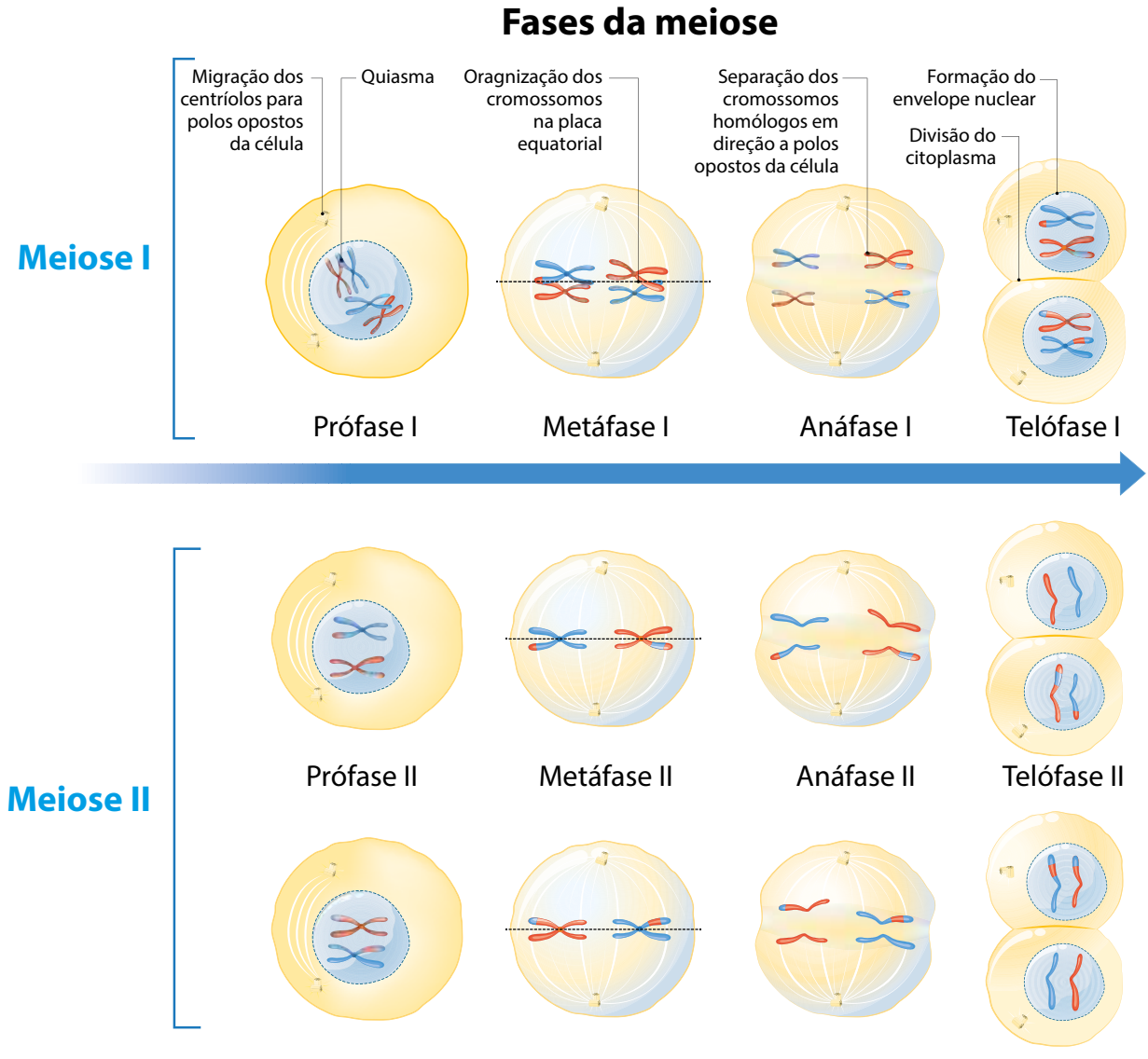


Figura 20 - Figura representativa da meiose I e meiose II

Descrição da Imagem: a imagem representa os processos de meiose I e II. O início dá-se com a meiose I, no canto superior esquerdo, com a representação de uma célula redonda, na cor amarela, em prófase I. Dentro dela, estão os centríolos duplicados semelhantes a dois bastões pequenos, perpendiculares cada um, além do núcleo na cor azul com formações de dois pares de cromossomos homólogos nas cores azul e vermelho, e é possível verificar os quiasmas, de onde ocorreram o crossing-over. Ainda é possível verificar os centríolos projetando fibras do fuso e começam a migrar para pólos opostos da célula. Ao lado direito, está outra célula em metáfase I, em que as fibras do fuso se prendem no cinetócoro de cada cromossomo e os alinharam, no meio da célula. Na sequência, outra célula apresenta-se em anáfase I, em que os cromossomos homólogos são separados e puxados pelas fibras do fuso para lados opostos da célula. Ao lado direito, outra célula em telófase I e citocinese é representada, em que são formados dois núcleos em que os cromossomos homólogos são isolados em seu interior, além de haver um enforcamento da membrana celular no meio da célula para a separação em duas novas células, agora, haploides, representadas abaixo na figura, em que ocorre o processo de meiose II, com a representação das duas células em prófase, com condensação dos cromossomos e formação das fibras do fuso pelos centríolos que estão migrando para lados opostos das células. Na sequência, está acontecendo a metáfase II com o alinhamento no centro das células, dos cromossomos presos nas fibras do fuso. A anáfase é a célula na sequência, ao lado direito, com a separação das cromátides-irmãs para os lados opostos da célula. E, por último, a telófase e citocinese, com reaparecimento do núcleo e separação das células. Ao final, são formadas quatro células haploides.

Após a finalização da meiose, no testículo masculino e no ovário feminino, têm-se a formação de espermatozoides e óvulos, ambos haploides, que, ao se fecundarem, darão origem a um zigoto diploide, reestabelecendo a ploidia da espécie humana com seus 23 pares cromossômicos (22 pares de cromossomos autossômicos e 1 par de cromossomos sexual, XX= feminino e XY= masculino) (Figura 21).

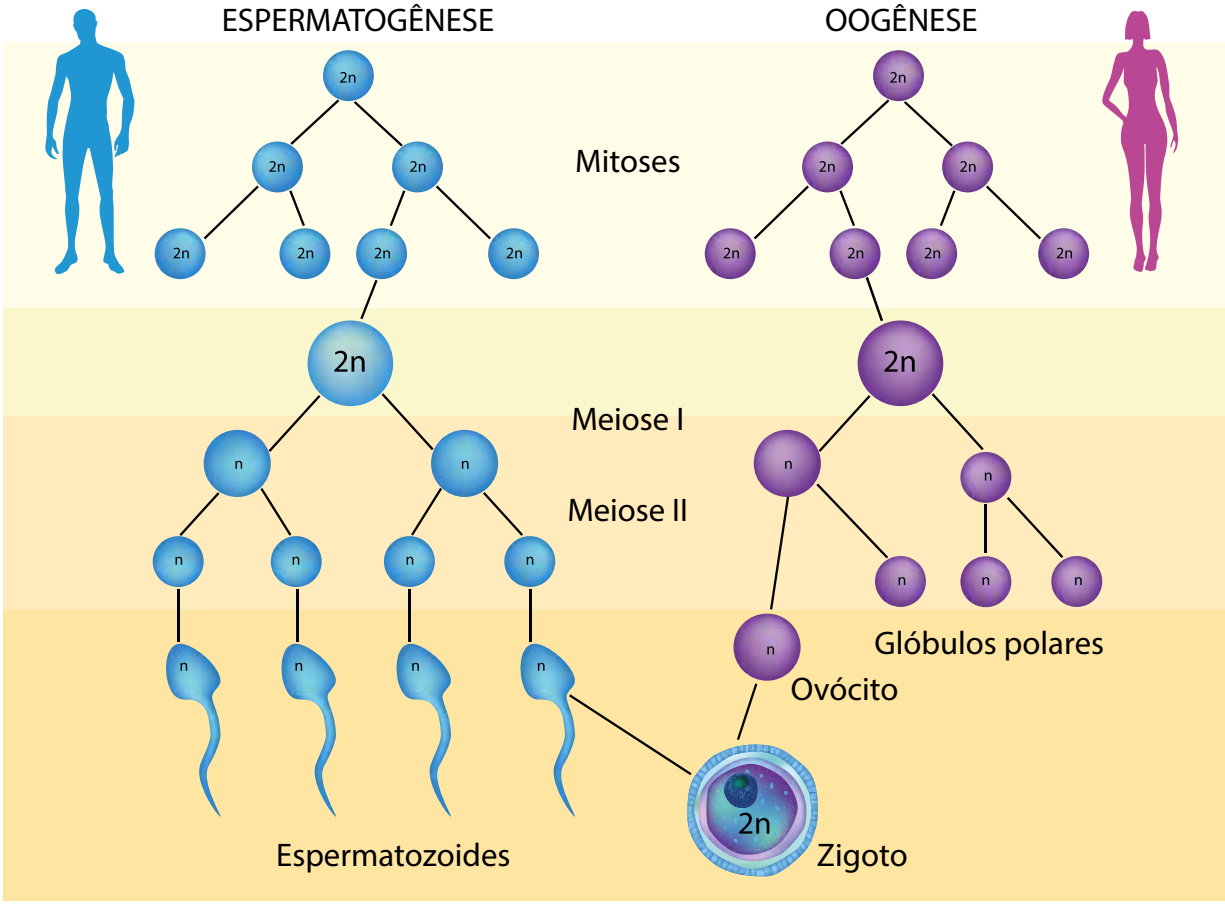


Figura 21 - Representação resumida da formação de espermatozoides e óvulos na espécie humana

Descrição da Imagem: a imagem representa a gametogênese. Do lado esquerdo, temos a espermatogênese (representada pelo perfil masculino, em azul), que é a formação de espermatozoides, e, ao lado direito, temos a ovogênese (representada pelo perfil feminino, em roxo), que é a formação de óvulos. Na imagem, tanto para a espermatogênese quanto para a ovogênese está representada, no início a formação de células por mitose. Na sequência, uma célula entra em meiose I e II, com representações das células por bolas coloridas. Ao final, as quatro células da meiose na espermatogênese dão origem a um espermatozoide, e, na ovogênese, a formação de um ovócito e três glóbulos polares. Mais abaixo na figura, está representado um zigoto diploide, da fusão de um espermatozoide e um ovócito.

Na gametogênese feminina (formação de gametas), o diplóteno pode se estender por anos. Os ovócitos I param nesta fase, durante o período fetal (7º mês), e retornam no período da puberdade, em geral entre os 12-15 anos (MOORE; PERSAUD, 2000).

Agora que você já estudou sobre os tipos de divisões celulares, que tal fazer uma visualização deste processo em um microscópio?
Para isso, você poderá acessar a Microscopia Digital Atlas da UniCesumar e explorar o mundo microscópico. Então, é só acessar o link a seguir, entrar na aba **Botânica**, encontrar o item **Mitose em raiz de cebola (*Allium* cepa)** para visualizar os processos de mitose. Agora, se você quer visualizar as etapas da meiose, acesse o link a seguir,entre na aba **Citologia Animal e Histopatologia Veterinária** e encontre o item **Meiose I e meiose II**.
Pronto, agora, é só observar e se deixar levar pelo estudo. Aproveite e faça as comparações com as figuras de mitose e meiose desta unidade com as imagens reais de lâminas de microscopia óptica.

Anteriormente, vimos que, durante o ciclo celular, existem os pontos de checagem que são mecanismos que auxiliam na correção de erros no material genético ou na separação dos cromossomos ou cromátides. Porém esse mecanismo é passível de falha, principalmente se quinases, ciclinas e a P53, que são proteínas e enzimas reguladoras do ciclo celular, possuírem alterações (mutações) que anulam, integral ou parcialmente, seu funcionamento.

As alterações nos reparos celulares, durante a divisão celular, podem promover mutações gênicas, alterações de nucleotídeos ou aberrações cromossômicas, que podem ser causadas pela não disjunção dos cromossomos, ou, ainda, deleção de parte do cromossomo. A não disjunção cromossômica, durante a meiose (anáfase I ou anáfase II), pode gerar gametas com aberrações, com quantidade maior ou menor de cromossomos, portanto, em vez de 23, essas células podem possuir 24 ou 22 cromossomos. Se um gameta com essas alterações participarem da fecundação e da formação do zigoto, este terá um número anormal de cromossomos em suas células, e a esse fenômeno dá-se o nome **aberrações cromossômicas**, que podem ser numéricas ou estruturais.

As aberrações numéricas podem ser a aneuploidia, em que ocorre a perda ou adição de um cromossomo, ou a euploidia, em que ocorre alteração de todo o conjunto cromossômico do indivíduo. As aneuploidias são classificadas em:

- monossomia: ocorre a presença de apenas um cromossomo do par homólogo.
- trissomia: ocorre a presença de três cópias de um mesmo cromossomo.
- tetrassomia: presença de quatro cópias de um mesmo cromossomo.
- dupla trissomia: presença de três cópias de um cromossomo e três cópias de outro cromossomo distinto.
- nulissomia: a ausência daquele par cromossômico e, por vezes, letal.

As aberrações estruturais são aquelas em que ocorre alteração na composição ou na organização de um ou mais cromossomos. As alterações podem ocorrer, espontaneamente, mas há maior frequência com a ação de agentes químicos e físicos mutagênicos, como raios X, β, γ e UVA, além de alterações causadas por infecções virais e podem atuar, diretamente, em determinadas regiões do material genético. Essas alterações podem ser causadas por meio de (DE ROBERTIS; HIB, 2012):

- **inversão**: ocorre a inversão de partes dos cromossomos (Figura 22 e 23). Eles quebram, giram 180º e se conectam novamente no cromossomo. As inversões podem ser de dois tipos: pericêntrica, quando envolve o centrômero, e a paracêntrica, quando envolve apenas os braços cromossômicos (Figura 22).

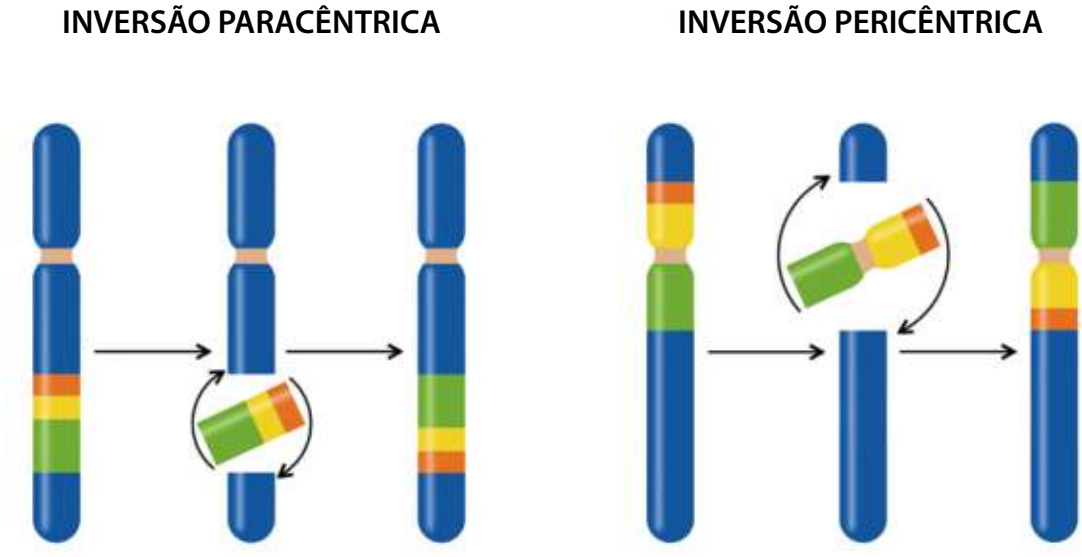


Figura 22 - Tipos de inversão cromossômica

Descrição da Imagem: a imagem representa a inversão paracêntrica e pericêntrica. Na inversão paracêntria, o cromossomo é representado por um bastão azul com um centrômero e três faixas coloridas (amarelo, verde e laranja). Nessa inversão, são apresentados esses genes coloridos realizando um giro de 180o, alterando a sequência daquela região do cromossomo. Ao lado, à direita, é apresentada uma inversão pericêntrica, em que, na região do centrômero, estão três faixas coloridas (laranja, amarela e verde), representando genes. Nesse local, a imagem mostra esses genes girando em 180o em conjunto com o centrômero, alterando a sequência dos genes no cromossomo.

- **translocação**: ocorre quando dois cromossomos têm quebra de seu material genético, e os trechos trocam de lugar de forma recíproca (Figura 23).
- **deleção**: ocorre a perda de uma parte do cromossomo. Dependendo da qualidade do material perdido, pode ser letal (Figura 23).
- **duplicação**: ocorre duplicação do material genético em determinadas regiões. Na maioria dos casos, os efeitos causados por duplicações são pouco graves ao indivíduo portador (Figura 23).

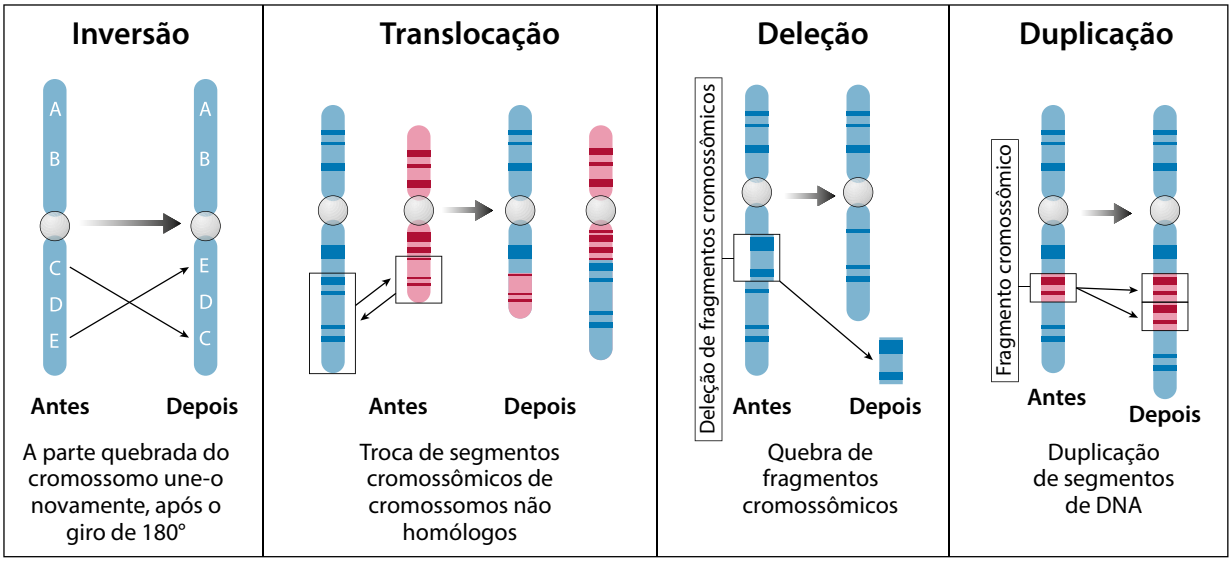


Figura 23 - Alterações de inversão, translocação, deleção e duplicação de DNA a nível cromossômico

Descrição da Imagem: a imagem possui quatro campos, cada um representando um processo de alteração cromossômica. No quadro da esquerda, está representado a inversão cromossômica, em que o cromossomo é representado por bastão azul, com um centrômero e letras C, D e E representando genes no seu braço longo. Ao lado dele, está o mesmo cromossomo, mostrando que houve uma inversão pericêntrica dos genes, com um giro de 1800, em que a posição dos genes agora é E, D e C em seu braço longo. À direita deste, está representada uma translocação, em que há a presença de um cromossomo azul grande e um cromossomo rosa menor, em forma de bastão. Esses cromossomos trocam partes entre si, alterando sua estrutura. O próximo quadro, à direita, representa a deleção, em que o cromossomo em forma de bastão azul perde uma parte de seu braço longo, reduzindo seu tamanho. O último quadro à direita representa uma duplicação, em que o cromossomo azul em forma de bastão apresenta uma faixa na cor rosa (gene), em seu braço longo. Ao seu lado, esse mesmo cromossomo apresenta uma duplicação do referido gene, ou seja, apresenta duas cópias, de modo que o tamanho do braço é aumentado.

Quando a quebra cromossômica ocorre próximo ao centrômero de dois cromossomos acrocêntricos, eles podem se fundir, originando um cromossomo metacêntrico, sendo este processo denominado translocação robertsoniana (Figura 24).

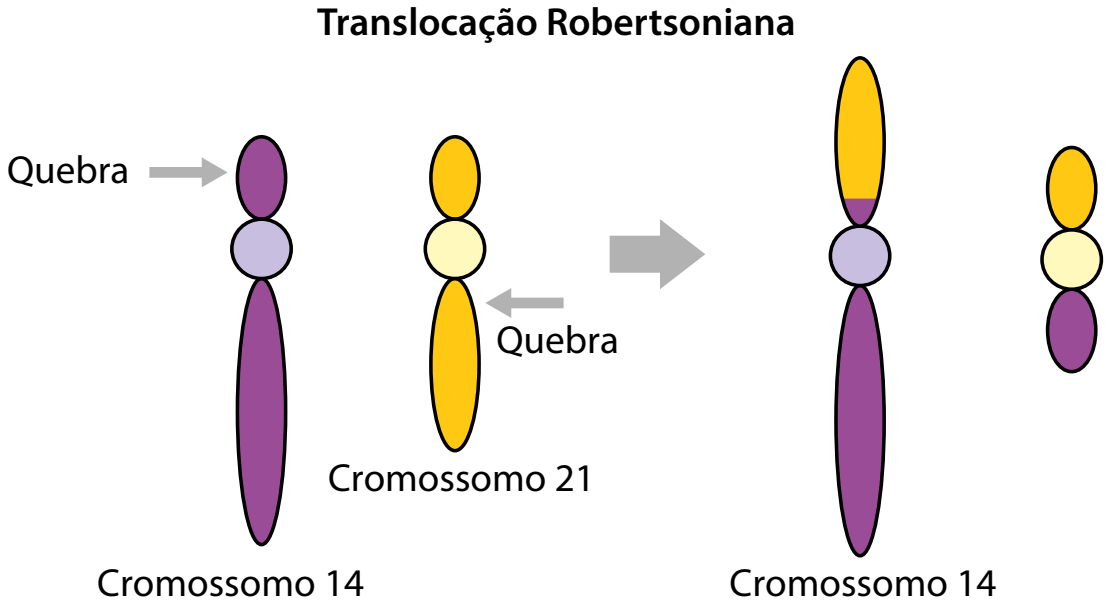


Figura 24 - Aberração cromossômica estrutural que também causa a síndrome de Down, com fusão entre os cromossomos 14 e 21 por translocação robertsoniana / Fonte: adaptada de Moore e Persaud (2000).

Descrição da Imagem: a imagem representa um tipo de transclocação robsersoniana, em que o cromossomo acrocêntrico 14 (grande), representado pela cor roxa, quebra próximo ao centrômero e se funde ao braço longo do cromossomo 21, representado pela cor amarela. Então, há a Formação De Um Cromossomo 14 Associado No Braço Curto Com Parte Do Cromossomo 21.

Os estudos dos cromossomos são realizados pela área da citogenética, que permeia a biologia celular, molecular e genética, ou seja, é uma área interdisciplinar que estuda a estrutura e função da célula, especialmente os cromossomos. Os citogeneticistas observam os cromossomos durante a divisão da célula, especialmente na metáfase, quando a cromatina apresenta o maior nível de condensação, sendo possível sua visualização por microscópio óptico. Após as análises, é realizada a cariotipagem (procedimento que utiliza células nucleadas, tratadas em laboratório e, sequencialmente, pingadas em lâminas e analisadas em microscópio, e as metáfases melhores são fotografadas - Figura 25) para verificação da quantidade e da qualidade de cromossomos bem como determinar o sexo.

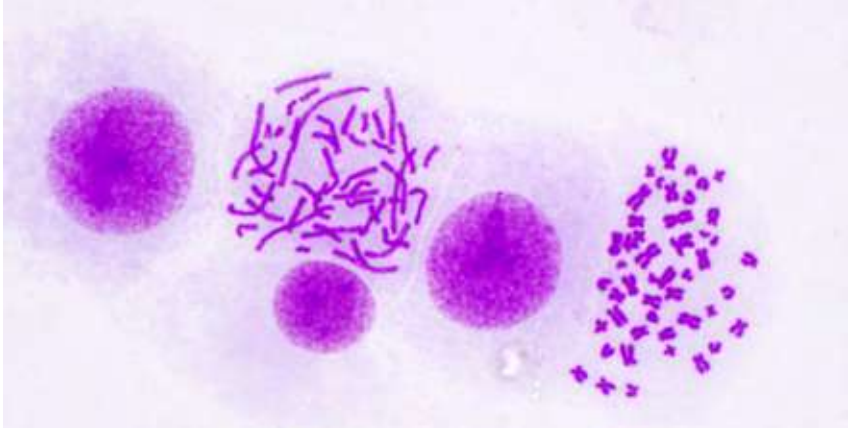


Figura 25 - Fotomicrografia de uma metáfase celular, após o tratamento químico para análise

Descrição da Imagem: nessa imagem, os cromossomos aparecem na cor roxa, devido ao corante Giemsa. Podemos observar duas metáfases, uma com os 46 cromossomos menos condensados à esquerda, e outra metáfase com os 46 cromossomos mais condensada à direita, além de bolas roxas de tamanhos variados, que são núcleos de outras células.

Após a fotomicrografia das metáfases, os cromossomos são recortados e organizados em homólogos de acordo com sua morfologia. Sequencialmente, os pares cromossômicos são arranjados em ordem decrescente e numerados de acordo com sua posição. Ao final, são identificados 23 pares de cromossomos, sendo 22 autossômicos, e o 23º par, o cromossomo sexual (XX= feminino, XY= masculino) (Figura 26).

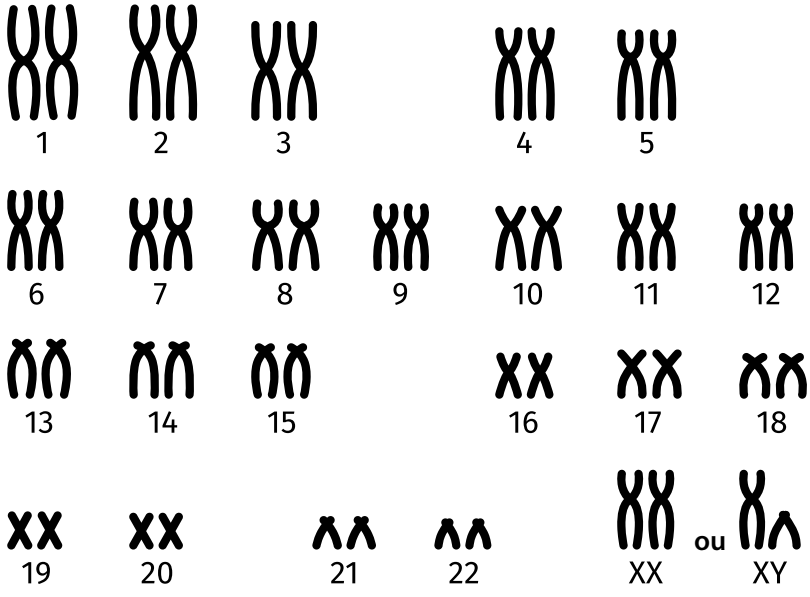


Figura 26 - Cariótipo humano com os 22 cromossomos homólogos autossômicos organizados em pares e em destaque à esquerda

Descrição da Imagem: a imagem representa um cariótipo humano em que os 44 cromossomos autossômicos, em forma de um X preto, são organizados e numerados, do maior para o menor, em 22 pares (cromossomos homólogos). No canto inferior direito, encontram-se, em destaque, os cromossomo sexuais XX ou XY.

Estudos do cariótipo humanos auxiliam na detecção de aberrações numéricas e estruturais. Em alguns casos, um aconselhamento genético é indicado, para avaliar problemas humanos relacionados ao risco do desenvolvimento de uma doença genética, especialmente se houver histórico familiar. O objetivo do aconselhamento genético é prever os riscos e probabilidades de ocorrência de determinadas doenças genéticas e cromossômicas em fetos e também nos possíveis filhos, para tomada de condutas médicas e psicológicas disponíveis (BRUNONI, 2002; PINA-NETO, 2008; HANNUN *et al.,* 2015).

Ficou curioso? Quer saber mais sobre o aconselhamento genético? Então, venha ouvir nosso Podcast e ampliar seu conhecimento sobre o assunto.

Como vimos anteriormente na descrição do processo de divisão celular, os cromossomos são passíveis de erros, durante a mitose ou a meiose. Na meiose, esses erros podem levar à formação de síndromes bastante conhecidas e estudadas. O exemplo mais conhecido de aneuploidia é a síndrome de Down, causada por uma não-disjunção do cromossomo 21, durante a meiose, tendo como resultado uma trissomia, ou seja, apresentam-se três cromossomos 21 (Figura 27).

De acordo com Persaud e Moore (2000), a taxa aproximada de nascimentos de crianças com a síndrome de Down é de 1:800. Crianças com essa trissomia possuem, entre outras características, rosto arredondado, fissuras das pálpebras voltadas para cima e dedos curtos, além de predisposição a cardiopatias, como defeitos no septo ventricular e no septo atrioventricular.

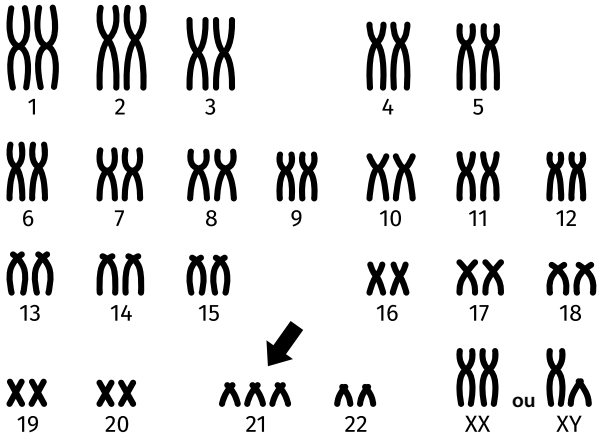


Figura 27 - Cariótipo humano, com destaque para a presença de mais um cromossomo 21, apresentando uma trissomia, ou síndrome de Down

Descrição da Imagem: a imagem representa um cariótipo humano em que os 44 cromossomos autossômicos, em forma de um X preto, são organizados e numerados, do maior para o menor, em 22 pares (cromossomos homólogos). Ao final, estão destacados os cromossomos sexuais, que podem ser XX ou XY. No cromossomo 21, existe a presença de três cromossomos, apontando a trissomia do 21, ou síndrome de Down.

Portadores de Síndrome de Down possuem características que podem implicar seus aspectos nutricionais, pois apresentam obesidade, que pode estar atrelada à compulsão alimentar e o hipotireoidismo, metabolismo lento, obstipação, desenvolvimento e crescimento inferior ao de pessoas que não apresentam essa trissomia, entre outras. Estas características tornam necessárias as intervenções com educação alimentar, que são propostas por profissionais da nutrição (MOURA *et al*., 2009).

Ficou interessado no artigo? A seguir há o link e, também, a referência completa.

MOURA, A. B. *et al*. Aspectos nutricionais da síndrome de Down. **Cadernos da Escola de Saúde**, Curitiba, v. 1, n. 2, p. 1-11, 2009.

Obs.: após acessar o link, é necessário baixar o PDF do artigo para leitura.

Para acessar, use seu leitor de QR Code.

Outra aneuploidia bastante conhecida e detalhada na literatura é a trissomia do cromossomo 13, também conhecida como síndrome de Patau (Figura 28). A taxa aproximada é de 1:25.000 nascimentos. As características morfológicas mais descritas e visíveis são a fenda labial bilateral e fenda palatina (o palato é conhecido, popularmente, como céu da boca), orelhas baixas e com má formação, sendo que alguns casos podem apresentar polidactilia (dedo extra) (PERSAUD; MOORE, 2000; DE ROBERTIS; HIB, 2012; GRIFFITHS *et al.*, 2013).

A síndrome de Edwards, também denominada trissomia do cromossomo 18 (Figura 29), é outro exemplo de aneuploidia, em que a proporção é de 1:8.000 nascimentos. Pessoas com essa síndrome apresentam retardo no crescimento, punhos fechados com o segundo e quinto dedos sobrepondo o terceiro, esterno curto e pelve estreita, além de deficiência mental e malformações graves do sistema nervoso central (PERSAUD E MOORE, 2000; DE ROBERTIS E HIB, 2012; GRIFFITHS *et al.*, 2013).

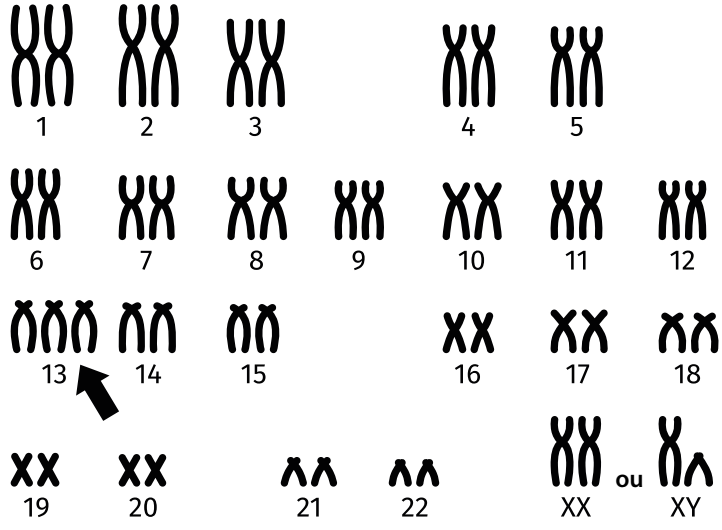


Figura 28 - Cariótipo humano, com destaque para a presença de um cromossomo 13 a mais, apresentando uma trissomia, ou síndrome de Patau

Descrição da Imagem: a imagem representa um cariótipo humano em que os 44 cromossomos autossômicos, em forma de um X preto, são organizados e numerados, do maior para o menor, em 22 pares (cromossomos homólogos). Ao final, estão destacados os cromossomos sexuais que podem ser XX ou XY. No cromossomo 13, existe a presença de um cromossomo a mais, com seta apontando a trissomia do 13, ou síndrome de Patau.

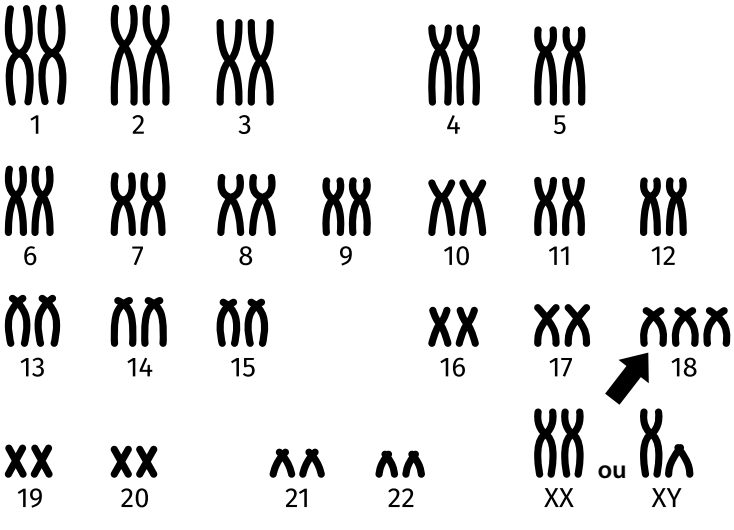


Figura 29 - Cariótipo humano, com destaque para a presença de um cromossomo 18 a mais, apresentando uma trissomia, ou síndrome de Edwards

Descrição da Imagem: a imagem representa um cariótipo humano em que os 44 cromossomos autossômicos, em forma de um X preto, são organizados e numerados, do maior para o menor, em 22 pares (cromossomos homólogos). Ao final, estão destacados os cromossomos sexuais, que podem ser XX ou XY. No cromossomo 18, existe a presença de um cromossomo a mais, apontando a trissomia do 18, ou síndrome de Edwards.

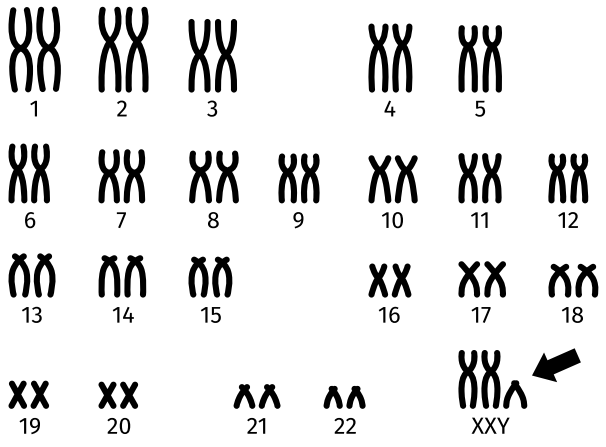


Figura 30 - Cariótipo humano, com destaque para a presença de um cromossomo sexual a mais (XXY), apresentando a síndrome de Klinefelter

Descrição da Imagem: a imagem representa um cariótipo humano em que os 44 cromossomos autossômicos, em forma de um X preto, são organizados e numerados, do maior para o menor, em 22 pares (cromossomos homólogos). Ao final, estão destacados os cromossomos sexuais que apresentam a presença de um cromossomo sexual a mais, sendo a pessoa XXY, desenvolvendo a síndrome de Klinefelter.

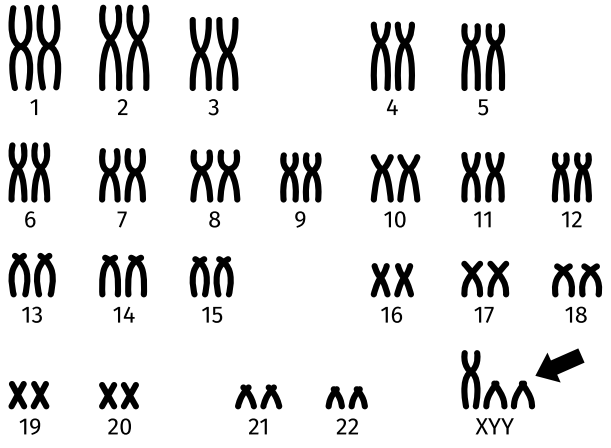


Figura 31- Cariótipo humano, com destaque para a presença de um cromossomo sexual Y a mais (XYY), apresentando a síndrome Jacobs, também conhecida como super-macho

Descrição da Imagem: a imagem representa um cariótipo humano em que os 44 cromossomos autossômicos, em forma de um X preto, são organizados e numerados, do maior para o menor, em 22 pares (cromossomos homólogos). Ao final, estão destacados os cromossomos sexuais que apresentam a presença de um cromossomo Y a mais, sendo a pessoa XYY, desenvolvendo a síndrome de Jacobs, também conhecida como super-macho.

Assim como os cromossomos autossômicos, os cromossomos sexuais também podem apresentar aneuploidias do tipo trissomias, como a síndrome de Klinefelter, em que ocorre a presença de um cromossomo X sexual a mais (47 XXY) (Figura 30). Essa doença causa atrofia testicular, retardo mental, aspecto físico feminino e alguns casos com desenvolvimento das mamas, embora o sexo desenvolvido seja o masculino (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012).

A síndrome de Jacobs, ou síndrome do super-macho, é uma trissomia, que apresenta um cromossomo sexual Y extra (47, XYY) (Figura 31). Os indivíduos acometidos pela síndrome têm fertilidade normal e, frequentemente, atraso motor e perturbações na fala. Antigamente, eram associados à agressividade acentuada e comportamentos delinquentes, no entanto esta hipótese tem sido refutada. A presença de transtorno de déficit de atenção (TDAH) e aprendizagem, transtornos de espectro autista e outras alterações comportamentais são prevalentes na síndrome de Jacobs (BACINO, 2021).

Assim como trissomias, as monossomias também estão presentes nos cromossomos sexuais, um exemplo é a síndrome de Turner, em que ocorre a presença de apenas um cromossomo sexual X (45, X) (Figura 32). Em geral, as meninas acometidas por tal síndrome possuem baixa estatura, distúrbios na capacidade reprodutiva (esterilidade), além de problemas cardiovasculares, renais, auditivos, obesidade, osteoporose e na tireoide. Alterações anatômicas como pescoço curto e alado, tórax largo e orelhas baixas e proeminentes também estão presentes (LIPPE, 1996).

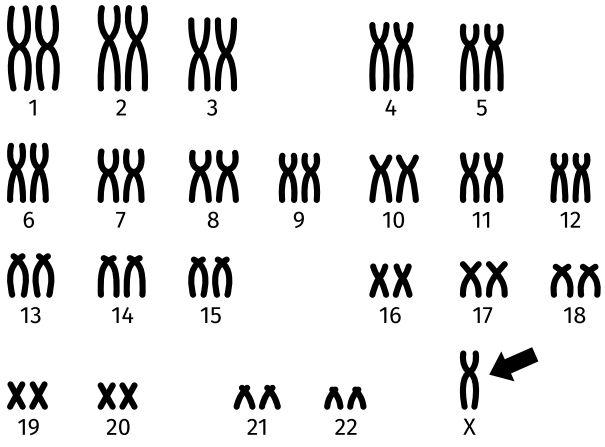


Figura 32 - Cariótipo humano, com destaque para a presença de apenas um cromossomo sexual X, revelando a síndrome de Turner

Descrição da Imagem: a imagem representa um cariótipo humano em que os 44 cromossomos autossômicos, em forma de um X preto, são organizados, do maior para o menor, em 22 pares (cromossomos homólogos). Ao final, é destacada, com uma seta, a presença de apenas um cromossomo sexual X, revelando a síndrome de Turner.

Como visto anteriormente, as aberrações cromossômicas também podem ser estruturais, com deleções e translocações robertsonianas. A síndrome de Cri-Du-Chat é um exemplo de deleção (quebra e perda) de DNA, no braço curto de um dos cromossomos do par número 5 (Figura 33). Essa síndrome também é conhecida como miado-de-gato, pois crianças possuem um choro semelhante ao miado de um gato, além de apresentarem microcefalia, doença cardíaca congênita e retardo mental grave (DE ROBERTIS; HIB, 2012).

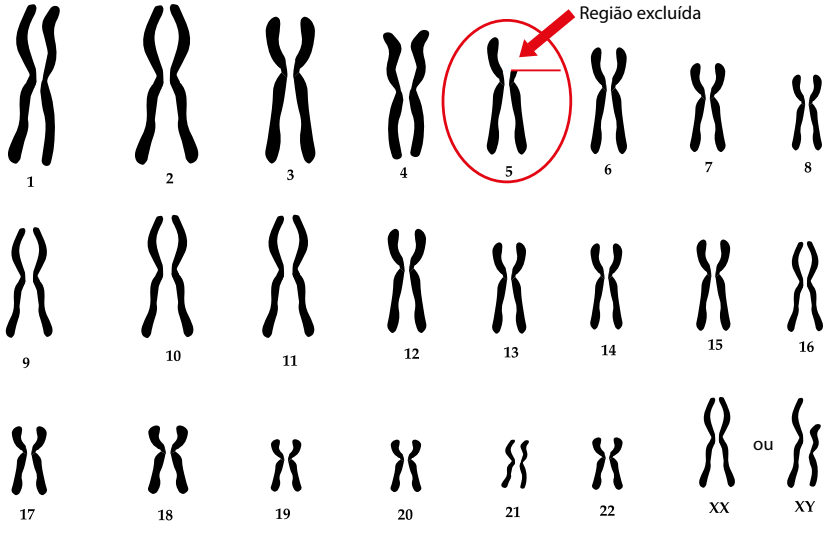


Figura 33 - Cariótipo humano, com destaque para a quebra e deleção de parte do braço curto de um dos cromossomos homólogos do par no 5, revelando a síndrome de cri-du-chat (miado do gato)

Descrição da Imagem: a imagem representa um cariótipo humano com 44 cromossomos autossômicos, em forma de um bastão preto, organizados e numerados, do maior para o menor, em 22 pares (cromossomos homólogos). Em um dos cromossomos do par no 5 (destacado por um círculo vermelho em seu entorno) existe a ausência de parte do braço curto, originado de uma deleção (apontado por uma seta vermelha), causando a síndrome de cri-du-chat.

Um exemplo de translocação robertsoniana é a síndrome de Down, mas, diferente da aneuploidia em que as três cópias do cromossomo 21 aparecem separados, aqui, uma das cópias do 21 conecta-se ao cromossomo 14 (esse processo se dá pela quebra das cópias e da conexão entre os centrômeros dos cromossomos). Cerca de 3,5% das pessoas com síndrome de Down apresentam esse cariótipo (Figura 34).

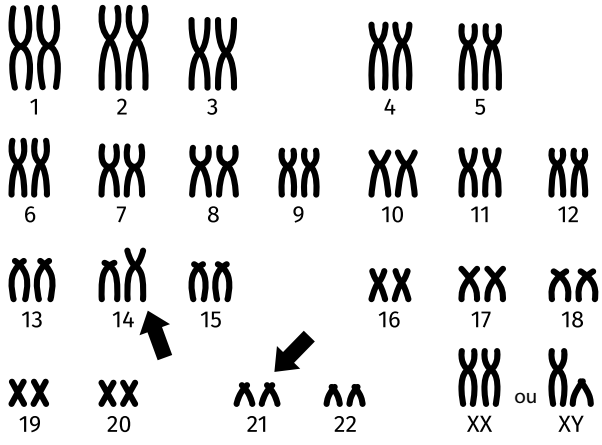


Figura 34 - Cariótipo humano, com destaque para a presença de uma translocação robertsoniana

Descrição da Imagem: a imagem representa um cariótipo humano em que os 44 cromossomos autossômicos, em forma de um X preto, são organizados e numerados, do maior para o menor, em 22 pares (cromossomos homólogos). Ao final, estão destacados os cromossomos sexuais que podem ser XX ou XY. Neste caso, o terceiro cromossomo 21 está ligado em um dos homólogos do par cromossômico 14 (apontado por uma seta preta), e não como alteração no número de cromossomos 21 (como mostrado na outra seta dois cromossomos).

Como detalhado anteriormente, as síndromes cromossômicas são causadas por erros na separação dos cromossomos, durante a formação dos espermatozoides e dos óvulos. Mas será que, também, podem ocorrer nas células somáticas, durante a mitose?

As síndromes causadas por aberrações estruturais ou numéricas possuem as características cromossômicas idênticas em todas as células do organismo, pois vieram de um erro existente no espermatozoide ou óvulo que gerou o zigoto. Porém as aberrações cromossômicas também podem aparecer, mesmo que os gametas que geraram o zigoto possuam quantidades cromossômicas normais, pois, após a fecundação, podem ocorrer erros na síntese de DNA e divisão celular. Nestes casos, falamos em mosaicismo, em que as células do indivíduo apresentam genótipos/cariótipos diferentes. Uma das causas bem descritas é o atraso de um cromossomo na anáfase e acaba se perdendo. Em geral, essas anomalias são menos sérias (MOORE; PERSAUD, 2000).

De acordo com o conteúdo e as atividades desenvolvidas até o momento, você deve fazer a conexão com as práticas profissionais. A área da nutrição é muito ampla, e uma das áreas de atuação é em hospitais ou clínicas que atendem aos mais variados casos. Nesses locais, você encontrará pessoas com algumas das síndromes abordadas nesta unidade e saberá que suas condições são devido a fatores genéticos, e que não possuem cura, mas tratamentos que podem proporcionar melhor desenvolvimento desses pacientes, proporcionando uma melhor qualidade de vida.

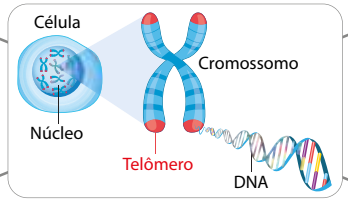
A nutrição pode contribuir no tratamento de portadores destas aberrações cromossômicas que geram, além de alterações morfológicas e estruturais, necessidade nutricionais distintas. Na síndrome de Down, por exemplo, o indivíduo pode sofrer com obesidade, diabetes, hipotireoidismo, entre outros, que podem ser controlados com alimentação adequada e acompanhamento nutricional.

Finalizar um estudo é sempre gratificante, não é mesmo? No entanto, avaliarmos nosso conhecimento e perceber que aprendemos é melhor ainda. Portanto, para avaliar sua aprendizagem quanto a esta unidade, preencha o Mapa a seguir. Após preencher, será possível ter uma visão sistêmica de seu aprendizado e uma melhor percepção de seus pontos fortes e das fragilidades, mostrando o que deverá ser revisto e estudado novamente. Para melhorar em suas fragilidades, busque outros meios de estudos, como livros e sites confiáveis.

Tipos de material genético e composição

Tipos de divisões celulares, suas diferenças e locais de ocorrência

Aberrações cromossômicas e síndromes



Funções das divisões celulares

Pontos que consegui aprender	Pontos que precisam ser revistos

Nesta unidade, aprofundamos nossos conhecimentos sobre as divisões celulares e os mecanismos que a célula utiliza para impedir erros genéticos durante o processo. Porém, mesmo com mecanismos de checagem, a célula é passível de erro, que pode causar prejuízos quando ocorrem aberrações cromossômicas nos espermatozoides e nos óvulos, causando o aparecimento de algumas síndromes.

Outros processos genéticos e outras mutações de DNA bem como o aparecimento de outras doenças genéticas serão abordados nas próximas unidades.

MAPA MENTAL

1. O DNA é uma estrutura dupla hélice formada por bases nitrogenadas.

(...) outra informação chave relacionada à estrutura de DNA veio do bioquímico austríaco Erwin Chargaff, que analisou o DNA de diferentes espécies, determinando sua composição de bases A, T, C e G. Entre as observações, ele notou que: a quantidade de A sempre igualava a quantidade de T, e a quantidade de C sempre igualava à quantidade de G (A = T e G = C). Esses resultados, chamados regras de Chargaff, acabaram sendo cruciais para o modelo de Watson e Crick da dupla hélice de DNA.

KHAN Academy. **Pontos de checagem do ciclo celular**. [2021].

Em posse de conhecimento da regra de Chargaff e dotado de conhecimentos básicos de Matemática, analise a tabela a seguir, que representa as porcentagens de determinada base nitrogenada em amostras de DNA.

	Timina	Adenina	Citosina	Guanina
Amostra 1	20%			
Amostra 2		35%		
Amostra 3				10%

Agora, marque a alternativa correta sobre as porcentagens de Citosina da Amostra 1, Timina da Amostra 2 e Adenina da Amostra 3, respectivamente.

a) 20%; 35 %; 10%.

b) 20%; 15%; 10%.

c) 30%; 35%; 40%.

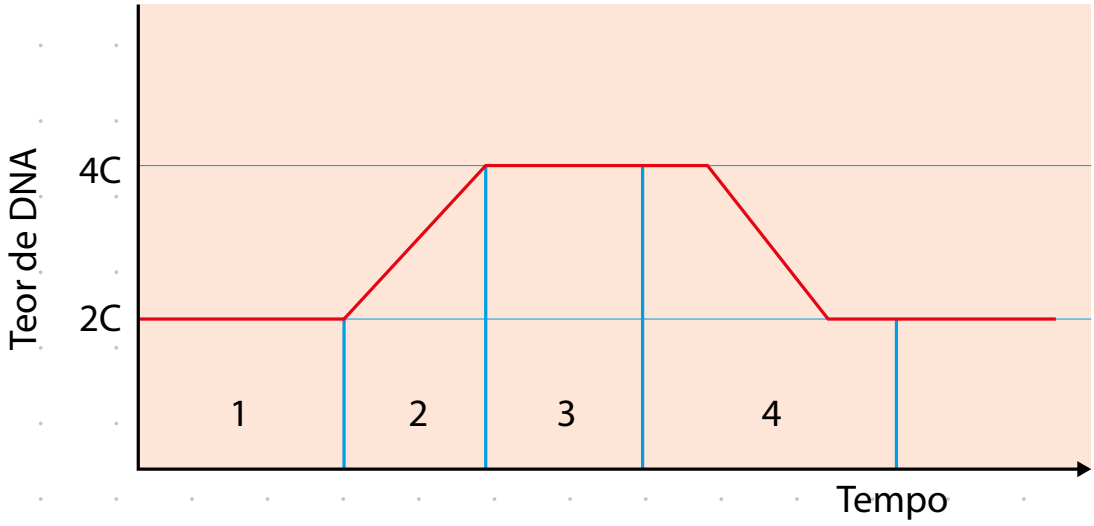
d) 20%; 35%; 40%.

e) 30%; 15%; 40%.

AGORA É COM VOCÊ

2. Alcaloides da vinca (vincristina, vimblastina, vinorelbina, vinflunina) compõem uma classe de medicamentos utilizados para o tratamento de diversos tipos de câncer. O mecanismo de ação é baseado na inibição da multiplicação celular.

BRASIL. A Gerência de Farmacovigilância reitera o risco de óbito decorrente da administração de soluções injetáveis de alcaloides da vinca por via intratecal. **Anvisa**, 2020.

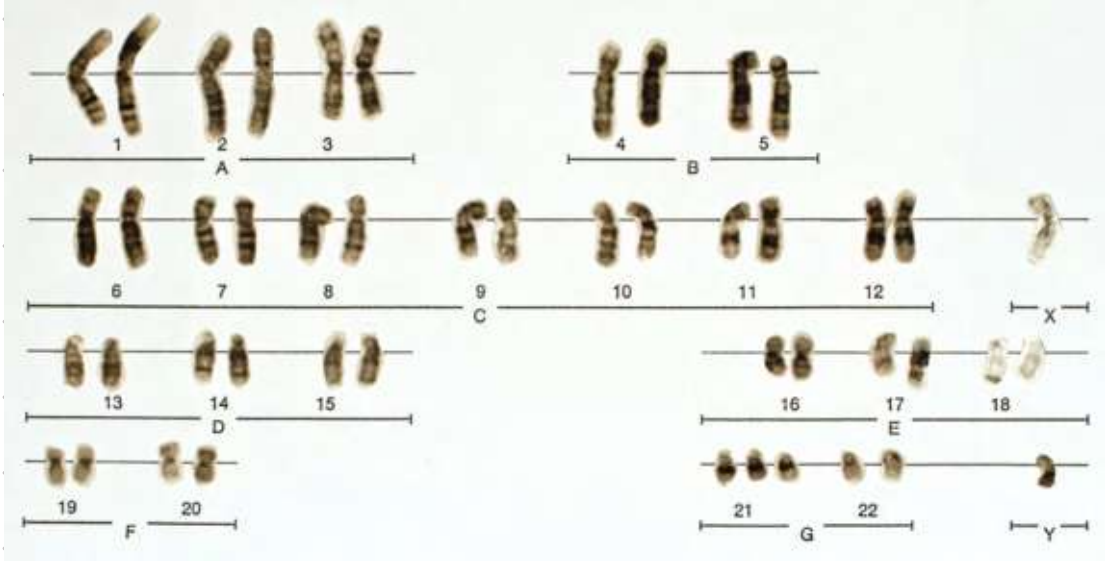


Descrição da Imagem: a imagem representa um gráfico em que o eixo vertical representa o teor de DNA (quantidade) em 2C (abaixo) e 4C (acima), e o eixo x (horizontal) representa o tempo. Dentro do gráfico, existem quatro etapas divididas em números de 1 a 4. Existe uma linha vermelha que se inicia em 2C, segue para a direita, e permanece estável durante a etapa 1. Na etapa 2, essa linha vermelha representando o DNA sobe para 4C, na etapa 3, ela permanece estável, seguindo à direita, e, quando entra na etapa 4, ela cai, retornando ao nível 2C.

Observe o gráfico e responda em qual etapa ficarão estagnadas as células de um paciente tratado com vimblastina.

a) etapa 1.
b) etapa 2.
c) etapa 3.
d) etapa 4.
e) etapas 2 ou 4.

3. A cariotipagem humana é muito utilizada para análises de aberrações cromossômicas, que podem ser do tipo numérica e estrutural. A seguir há o cariótipo de um paciente.



Descrição da Imagem: a imagem representa um cariótipo humano em que os 44 cromossomos autossômicos, em forma de um X preto, são organizados e numerados, do maior para o menor, em 22 pares homólogos mais um cromossomo 21. À direita estão os cromossomos sexuais X e Y.

Sobre o cariótipo e seus conhecimentos de citogenética, avalie as afirmativas a seguir, assinalando (V) para verdadeiro e (F) para falso:

( ) O cariótipo apresenta uma aberração estrutural, porém não apresenta nenhuma síndrome.

( ) O cariótipo é de uma pessoa do sexo masculino e apresenta uma aberração numérica.

( ) O cariótipo é de uma pessoa do sexo feminino em que não há ocorrência de doenças cromossômicas.

( ) A doença apresentada é uma aberração numérica denominada trissomia do 21 ou síndrome de Down.

( ) A doença apresentada é uma aberração numérica denominada trissomia do 21 ou síndrome de Edwards.

Agora, assinale a alternativa correta.

a) F, V, F, V, F.

b) F, V, F, F, V.

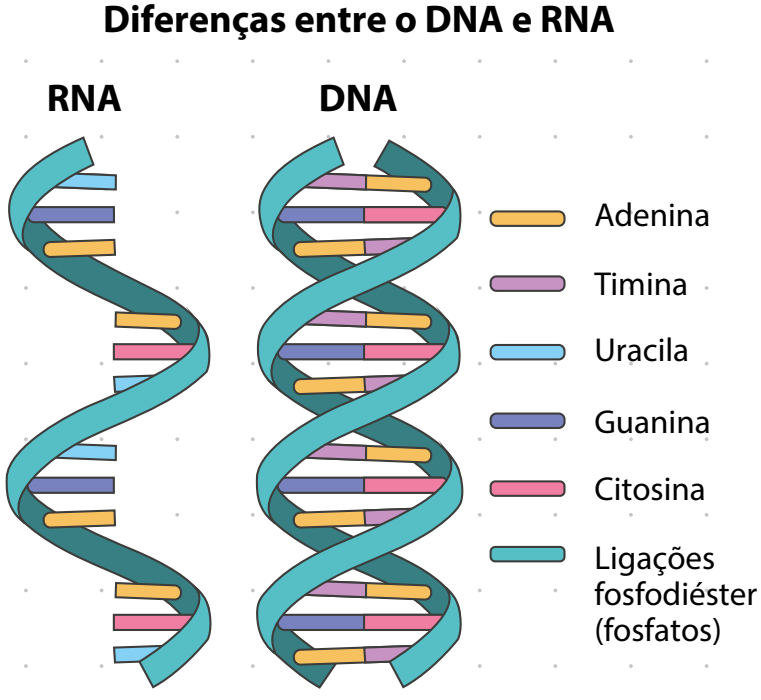
c) F, F, V, F, F.

d) V, V, F, V, V.

e) V, F, V, F, V.

AGORA É COM VOCÊ

4. Analise a imagem a seguir:



Descrição da Imagem: a imagem traz duas figuras: à esquerda, o material genético de fita simples, e, à direita, o material genético de fita dupla. O material genético de fita simples é semelhante a uma escada pela metade, com uma torção helicoidal. O material genético de fita dupla é semelhante a uma escada com as duas laterais, apresentando formato retorcido helicoidal.

As estruturas correspondem a ácidos nucléicos encontrados nos seres humanos, em que é possível verificar algumas de suas estruturas. Agora, avalie os itens a seguir que correspondem à estrutura, à composição e à função dos dois materiais genéticos da figura.

Estrutura	Composição	Função
I - Desoxirribose	1 - Presença de Uracila	a - Hereditariedade
II - Ribose	2 - Presença de Timina	b - Estrutura do ribossomo

Agora, relacione as colunas e responda quais são as características do ácido ribonucleico.

a) I - 1 - a.
b) I - 2 - a
c) II - 1 - a
d) II - 2 - a.
e) II - 1 - b.

AGORA É COM VOCÊ

MEU ESPAÇO

3 Dogma Central da Biologia Molecular: Replicação do DNA, Transcrição e Tradução do RNAm

Dr. Leandro Ranucci Silva

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, você terá a oportunidade de aprender sobre a replicação do DNA e todos os mecanismos necessários para a divisão celular mitótica e meiótica. Além disso, estudará sobre o que são os genes que comandam nosso organismo e como eles são expressos, tanto nos organismos procariontes quanto em eucariontes, como o ser humano, dando origem ao termo conhecido como dogma central da biologia molecular, que é o processo de produção das proteínas a partir do DNA.

Nos dias atuais, muito se fala em DNA, biotecnologia, expressão de genes, entre outros termos que envolvem o material genético e que estão cada vez mais comuns nas conversas, nas reportagens e até em redes sociais. Mas, quando se fala nestes assuntos, uma grande parte da população não possui conhecimento para entender o que está sendo dito. Você já parou para pensar que somos uma máquina metabólica que não para nunca e em como nosso DNA é capaz de comandar muitas das nossas características?

Nossas características físicas relacionadas à espécie e às semelhanças com nossos familiares deve-se à hereditariedade, na qual o DNA é passado de geração em geração por meio dos gametas, que se fecundam, dão origem ao zigoto e, sequencialmente, ao feto. Os caracteres deste novo ser são comandados pelos genes existentes no DNA, mas, para que sejam expressos, o material genético passa por processos de transcrição do DNA em RNAm e, posteriormente, tradução do RNAm com a síntese de uma proteína. Claro, outros mecanismos estão envolvidos nas caraterísticas do indivíduo que não somente o dogma central da biologia molecular (transcrição e tradução), porém este processo natural dos seres vivos tanto procariontes quanto eucariontes é primordial para definição da espécie.

Agora, imagine você em uma situação em que está participando de um concurso público muito desejado e aparece a seguinte questão discursiva: "Em estudos genéticos, um grupo de geneticistas verificou que três diferentes proteínas necessárias para o desenvolvimento morfológico do sistema nervoso de um embrião humano eram originadas de um mesmo gene, localizado no braço superior de um cromossomo metacêntrico. Esta afirmação dos cientistas é verdadeira? Justifique:" Você estudou muito para esse teste e sabe que cada resposta correta conta para uma aprovação. Portanto, qual seria sua resposta para determinado questionamento?

Após a avaliação, você resolve verificar se sua resposta ao questionamento do concurso estava correta e pesquisa as seguintes perguntas:

- Como ocorre a síntese de proteínas em um organismo eucarionte?
- Em eucariontes, um gene corresponde sempre a uma proteína?
- Qual processo molecular leva um gene corresponder à síntese de mais de um polipeptídio?

Para ajudar a desenvolver uma resposta, você poderá utilizar sua área de Diário de Bordo.

DIÁRIO DE BORDO

Na unidade anterior, estudamos o ciclo celular. Mas, para que uma célula dê origem a outras, antes, é necessário ocorrer a replicação do DNA, que acontece na fase S. Este processo é importante para manter de forma equitativa as quantidades de DNA nas células-filhas.

Com base no modelo de Watson e Crick, **a replicação de DNA** dá-se, basicamente, com a separação da dupla hélice de DNA, em que cada uma das fitas serve de molde para a síntese de uma nova fita complementar, seguindo sempre a regra de pareamento de bases adenina com timina e citosina com guanina (A-T e C-G). Esse modelo de síntese de DNA é denominado semiconservativo, pois cada uma das duas fitas originais (fitas parentais/molde) origina uma molécula-filha, cada qual com sua fita recém-sintetizada (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012) (Figura 1).

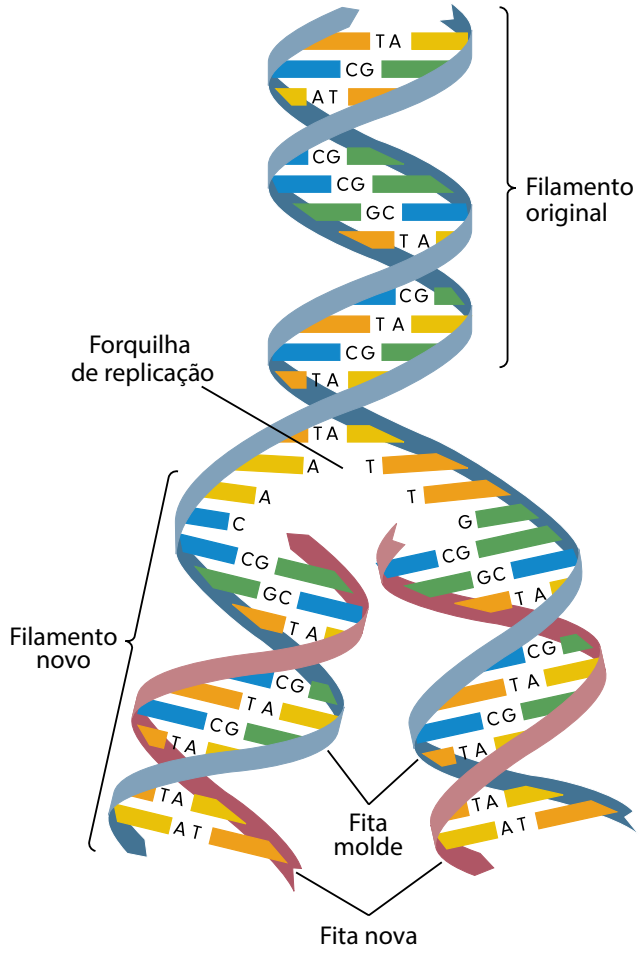


Figura 1 - Representação básica da síntese de DNA

Descrição da Imagem: a imagem possui, na parte superior, uma dupla fita de DNA, semelhante a uma escada torcida, em que os degraus são as ligações de hidrogênio que conectam os nucleotídeos, e as laterais são as ligações fosfodiéster, que ocorrem entre os nucleotídeos da mesma fita. Na metade inferior da figura, as ligações de hidrogênio estão rompidas, e as duas fitas de DNA se abrem, formando uma estrutura semelhante a uma letra Y invertida. Nesta abertura, cada uma das fitas abertas está sendo complementada com os nucleotídeos correspondentes, adenina pareando com timina, e citosina pareando com guanina. A fita do DNA antigo é a fita molde, e do DNA novo é a fita nova, portanto, a replicação do DNA é semiconservativa, pois a cada replicação do DNA mantém-se uma fita antiga e uma fita nova, formando a dupla fita de DNA.

Segundo Junqueira e Carneiro (2012), a síntese de DNA em eucariotos vertebrados ocorre em velocidade de 0,5 a 2,0 mm por minuto, que corresponde a 3.000 bases/minuto. Para que a replicação do DNA ocorra de forma acelerada, células eucariontes possuem múltiplos locais de origem de replicação do DNA (Figura 2), que são pontos onde será montada toda a maquinaria proteica que iniciará a síntese de uma nova molécula do ácido desoxirribonucleico. Diferente dos eucariontes, os organismos procariontes possuem apenas um ponto de origem de replicação.

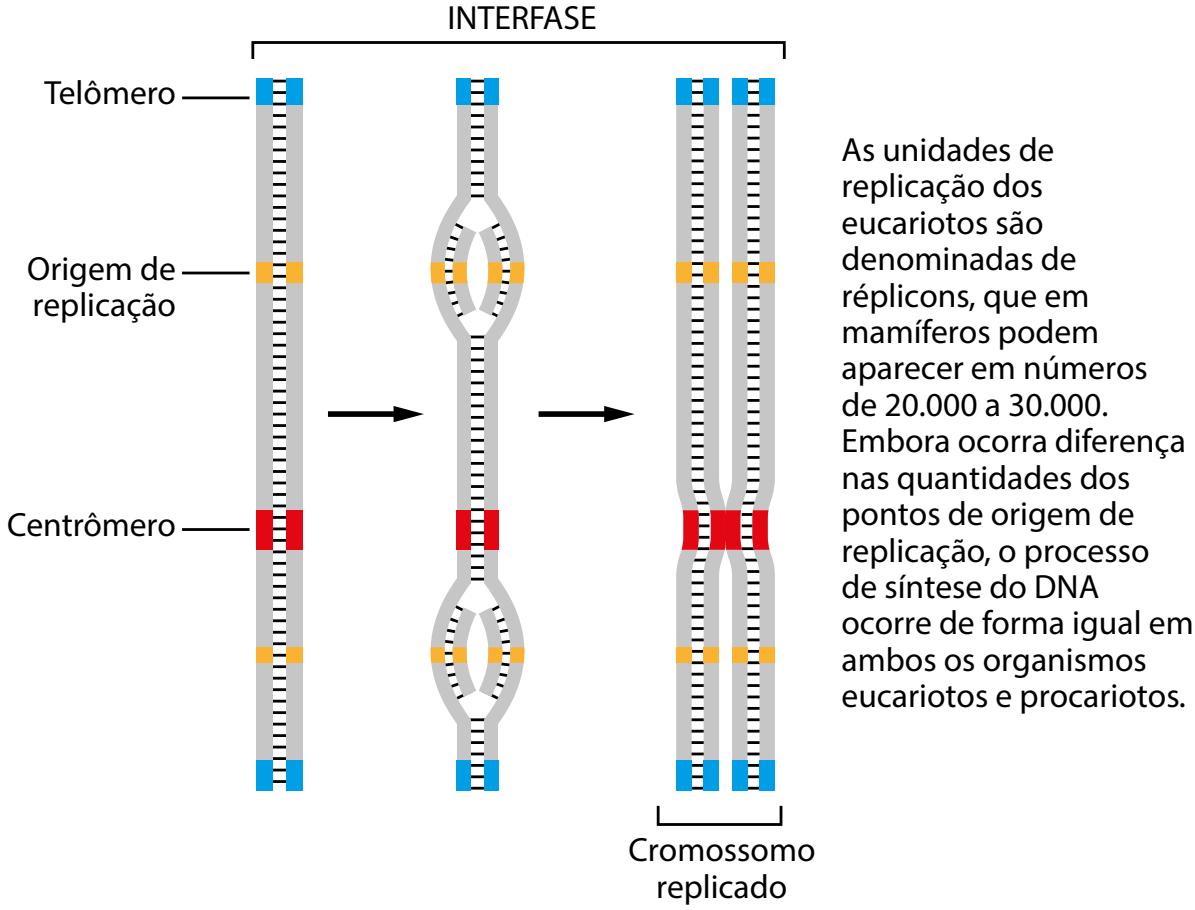


Figura 2 - Origens de replicação de DNA eucarioto / Fonte: Alberts et al. (2017, p. 186).

Descrição da Imagem: a imagem representa os pontos de origem de replicação do DNA. À esquerda, está representado um filamento de DNA semelhante a uma escada simples de cor cinza, nas extremidades superior e inferior, estão representados, na cor azul, os telômeros, no meio, um trecho de DNA em vermelho, representando o centrômero, e, ainda abaixo e acima do centrômero, um trecho na cor amarela, representando o ponto de origem de replicação. Na imagem do meio, esse mesmo DNA apresenta-se aberto nas regiões de origem de replicação em que a fita desfaz suas ligações de hidrogênio, e uma nova fita é sintetizada nessa abertura, esse processo ocorre por toda a extensão da fita de DNA até formar a terceira e última imagem, em que já é possível verificar a fita totalmente duplicada e conectada uma a outra pelo centrômero.

A replicação de DNA é bidirecional, ou seja, em cada ponto de origem as fitas de DNA que serão sintetizadas seguem crescimentos opostos nas fitas molde, até encontrarem outras cadeias que estão sendo sintetizadas a partir de outros réplicons. Nos locais em que estão sendo recém-sintetizados, as novas fitas formam uma estrutura em forma de Y, denominada forquilha de replicação (Figura 3).

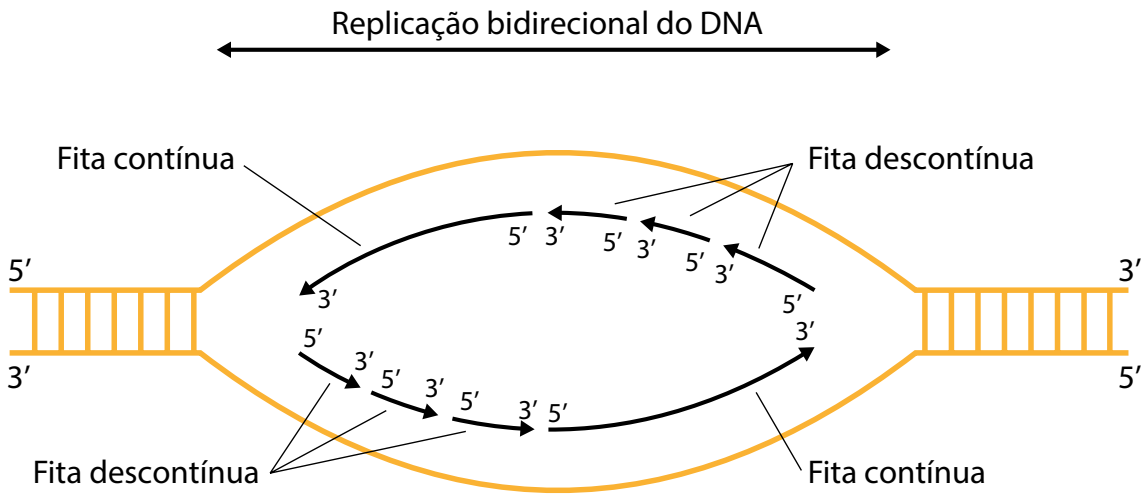


Figura 3 - Replicação bidirecional do DNA / Fonte: o autor.

Descrição da Imagem: a imagem é semelhante a uma escada amarela deitada, representando o DNA. No meio, há a abertura das duas fitas de DNA, devido à quebra das ligações de hidrogênio (que correspondem aos degraus da escada). Essa abertura forma algo semelhante a uma bolha, em que setas, na cor preta, indicam a síntese da fita complementar da fita molde em amarelo. A fita que está sendo sintetizada na fita molde de baixo segue direção da esquerda para a direita, respeitando o sentido 5′ para o 3′ da fita nascente, e, na fita superior, a direção é inversa, da esquerda para a direita, respeitando a síntese no sentido 5′ para o 3′, pois a fita de DNA é complementar com seus nucleotídeos e com sentido contrário na molécula.

A polimerização (síntese) da nova fita de DNA é realizada por uma enzima denominada **DNA polimerase**, no entanto existe mais de um tipo dessa enzima, sendo que cada uma possui uma função. Além disso, as DNA polimerases recebem nomenclaturas diferenciadas em organismos procariontes e em organismos eucariontes. Em células eucariontes, as DNA polimerases são divididas em quatro tipos:

- DNA polimerase α (alfa) e δ (delta), responsáveis pela replicação de DNA.
- DNA polimerase ε (épsilon) funciona no mecanismo de reparo do DNA.
- DNA polimerase β (beta) é pequena e atua no processo de reparo de DNA.
- DNA polimerase ☒ (gama) atua na replicação do DNA mitocondrial.

Em organismos procariontes, com em *Escherichia coli*, as DNA-polimerases que atuam na síntese e reparo do material genético são:

- DNA-polimerase I: reparam o DNA e participam da síntese de filamentos descontínuos.
- DNA-polimerase II: reparo de DNA.
- DNA-polimerase III: principal polimerase envolvida na replicação do DNA.

Embora recebam nomes distintos, tanto as polimerases de células eucariontes quanto de células procariontes exercem as mesmas funções na replicação do ácido desoxirribonucleico. Embora a DNA polimerase seja a responsável pela síntese da nova fita de DNA, o início do processo dá-se com a enzima helicase, que atua no desenrolamento da dupla hélice e na quebra das ligações de hidrogênio, dando origem à forquilha de replicação. Para que não ocorra o retorno das ligações de hidrogênio, proteínas SSB (*single strand proteins*) estabilizam a molécula de DNA e mantêm as duas fitas separadas.

Enquanto a helicase abre a fita de DNA e ocorre a ampliação da forquilha de replicação (local de quebra das ligações de hidrogênio e abertura das duas fitas de DNA), as DNA-topoisomerases e DNA-girase atuam quebrando, girando e religando as ligações fosfodiéster da molécula, evitando, assim, o superenovelamento do material genético. Após a abertura e a formação da forquilha de replicação, sequências de dez nucleotídeos denominadas *primers* de RNA, que são sintetizados pela DNA-primase, conectam-se em regiões complementares no ponto de origem de replicação e sinalizam à DNA-polimerase o local de início de síntese. Em organismos procariontes, o *primer* de RNA possui de 10 a 60 nucleotídeos.

Sequencialmente, as DNA-polimerases conectam-se ao primer (em eucariotos, outras proteínas atuam na conexão da polimerase, como a PCNA- antígeno nuclear de proliferação celular, que atua como um grampo) e iniciam a introdução dos desoxirribonucleotídeos tanto nas fitas descontínuas quanto nas fitas contínuas. A DNA-polimerase consegue polimerizar a nova fita do material genético, introduzindo novos nucleotídeos somente na direção 5'→3', conectando os grupos fosfato do nucleotídeo na extremidade 3'-OH (hidroxila) da fita que está sendo sintetizada.

A energia necessária para a síntese do DNA é encontrada nos desoxirribonuclosídeos trifosfatados (dATP, dTTP, dGTP, dCTP), agregados, sequencialmente, na extremidade 3' (OH) da fita que está em crescimento, seguindo a ordem dos nucleotídeos da fita molde de DNA (complementar). Durante a introdução dos dNTPs, são liberados dois fosfatos que fornecem energia necessária para a ligação do nucleotídeo na cadeia crescente (Figura 4).

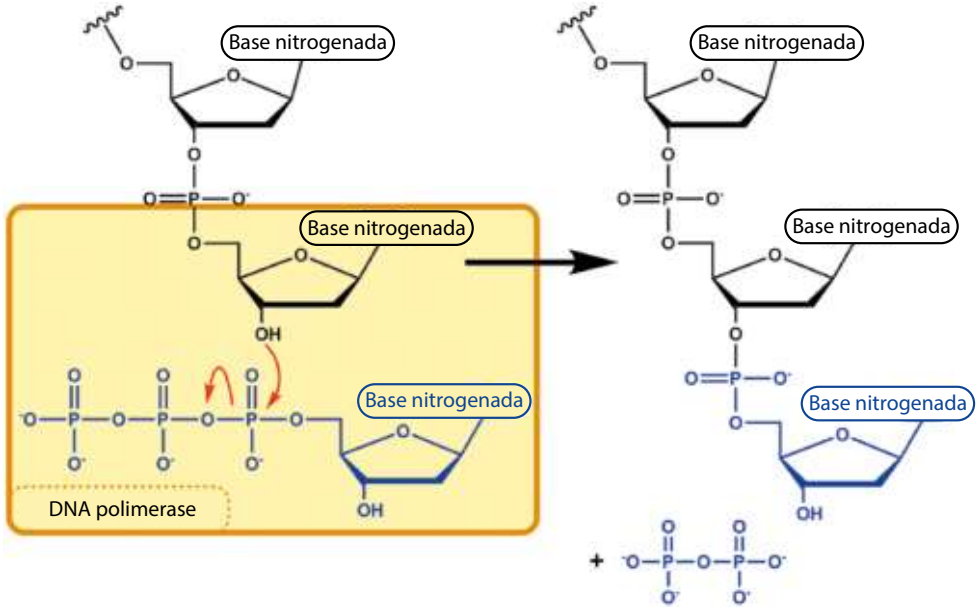


Figura 4 - Introdução de dNTP na síntese de DNA, com quebra dos grupos fosfatos para liberação de energia e conexão do fosfato do nucleotídeo na extremidade 3'-OH livre da fita que está sendo sintetizada / Fonte: Wikimedia Commons (2011, on-line).

Descrição da Imagem: a imagem mostra a ligação entre um nucleotídeo a outro, na fita de DNA que está sendo sintetizada. Na imagem, aparece a introdução de um nucleotídeo trifosfatado (uma pentose/açúcar conectado no seu carbono 1, uma base nitrogenada e, em seu carbono 5, três grupos fosfato), tendo dois fosfatos quebrados da molécula, liberando energia para a conexão na extremidade do carbono 3 livre, com uma hidroxila (OH), portanto, a direção da síntese de DNA dá-se no sentido 3' (linha) da molécula nascente. Esse processo repete-se nas duas fitas de DNA até que toda a síntese esteja completa.

Como as duas cadeias de DNA são antiparalelas, durante o rompimento das ligações de hidrogênio e a forquilha de replicação avançado em um único sentido, uma das cadeias é sintetizada, conforme a abertura da dupla fita, sendo denominada cadeia líder ou contínua (*leading strand*, em inglês), enquanto a outra fita deve ser replicada de forma intermitente, criando segmentos de DNA na nova fita, denominados fragmentos de Okazaki. A essa fita dá-se o nome de descontínua, retardatária ou, em inglês, *lagging strand*. Posteriormente, exonucleases (DNA-polimerases) retiram os primers de RNA, que são substituídos por nucleotídeos, e, na sequência, os fragmentos são conectados pela DNA-ligase.

A seguir, é representado, em um esquema, todo o processo de replicação do DNA (Figura 5):

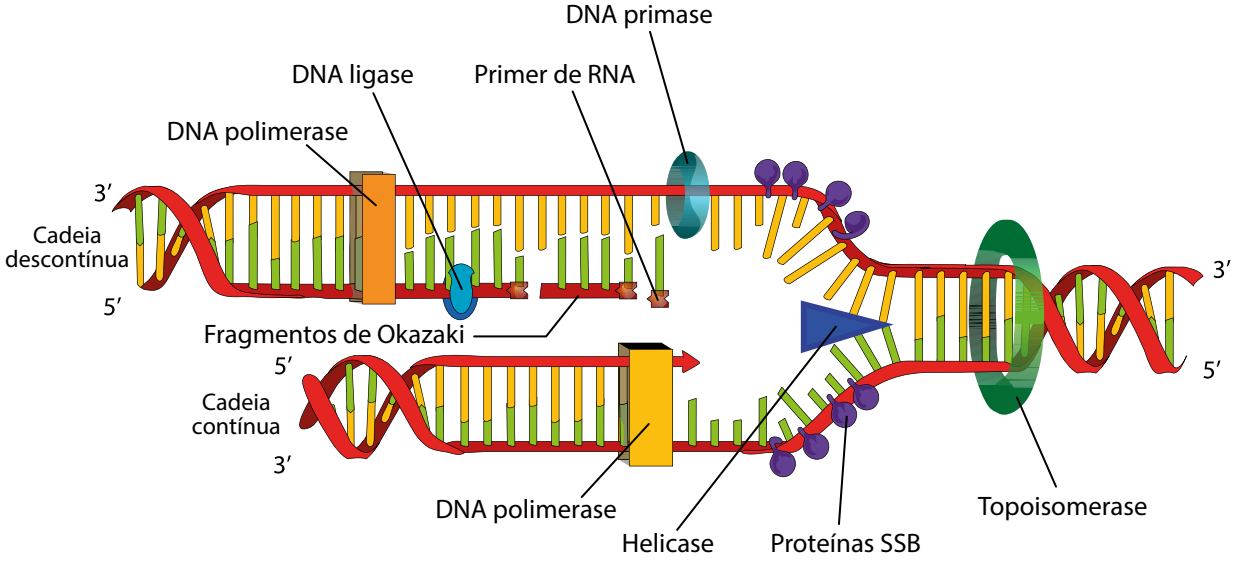


Figura 5 - Esquematização da replicação do DNA / Fonte: Wikimedia Commons (2008, on-line).

Descrição da Imagem: a imagem representa a duplicação do DNA. Ele está na horizontal, semelhante a uma escada de madeira, com suas laterais abrindo. Na extremidade direita desse DNA, está a enzima topoisomerase, com formato de anel verde, que vai desenovelando a dupla fita de DNA. Nessa extremidade direita, o DNA encontra-se íntegro com as duas fitas e, conforme a imagem avança para a esquerda, ocorre a abertura da molécula pela quebra das ligações de hidrogênio pela helicase, que possui formato triangular na cor azul que está na horizontal, com sua ponta encontrada nas ligações de hidrogênio do DNA. Ao lado das fitas abertas do DNA, estão conectadas proteínas SSB, que são bolinhas em cor roxa, que impedem o DNA de refazer as ligações de hidrogênio. Na fita aberta de baixo, que está servindo de molde, uma estrutura amarela em formato retangular representa a DNA polimerase, que está conectada ao DNA e sintetizando uma nova fita de DNA da esquerda para a direita, que é indicado, na imagem, por uma seta vermelha no sentido 5′ para o 3′. A síntese ocorre por meio do pareamento das bases nitrogenadas complementares. Como, nessa fita, a DNA polimerase consegue seguir a abertura da fita de DNA pela helicase, ela é denominada fita contínua, pois a síntese do DNA não é interrompida em sua construção no sentido 5′ para 3′. Já na fita superior, a síntese ocorre da mesma forma, porém a DNA polimerase conecta-se nos primer, pequenas sequências complementares do DNA que sinalizam a DNA polimerase onde iniciará a transcrição. Esses primers são inseridos na fita de acordo com a abertura da forquilha de replicação pela helicase, sendo assim, a cada pouco, uma DNA polimerase é conectada, e são sintetizados fragmentos de DNA, denominados fragmentos de Okazaki, trechos sintetizados de DNA, que são conectados na sequência pela DNA ligase, semelhante a um grão de feijão azul. A essa fita dá-se o nome de fita descontínua, devido à construção do DNA ser em fragmentos.



Você achou complexo o processo de duplicação do DNA? Não se preocupe, pois gravamos um vídeo com a explicação para auxiliar na compreensão do processo. Não deixe de conferir, pois é uma ótima oportunidade de ampliar o conhecimento.

Nos organismos eucariontes, os **telômeros** são regiões repetitivas de DNA de sequência única – TTAGGG – encontradas nas extremidades dos filamentos de DNA eucarioto e atuam como capas de proteção dos cromossomos, que sofrem pequenas perdas/desgastes ao longo dos ciclos de replicação de DNA. Os telômeros não são replicados pelas DNA-polimerases em seu segmento terminal descontínuo. Isso porque não há filamento de material genético para dar uma extremidade 3'-OH livre (*primer*) para introdução de desoxirribonucleotídeos, após a remoção do *primer* de RNA do fragmento de Okazaki terminal ter sido retirado. Assim, parte da extremidade do DNA não é copiada, deixando uma pequena extensão de fita simples que, ao longo dos ciclos celulares, causa o encurtamento dos cromossomos. Portanto, outra enzima atua na síntese dos telômeros, a enzima **telomerase** (SNUSTAD; SIMMONS, 2010; KHAN ACADEMY, [2021a], on-line), uma enzima DNA polimerase RNA dependentes, capaz de produzir DNA, por meio de RNA como molde.

A enzima telomerase reconhece a extremidade de uma sequência telomérica de DNA e, na sequência, se estende na direção 5'→3', utilizando um molde de RNA da própria enzima para a síntese das novas cópias repetitivas. Ao final da extensão da fita de DNA parental, a replicação pode ser completada pelas enzimas DNA-polimerases, que usam estas extensões como molde da fita complementar (LODISH et al., 2014) (Figura 6).

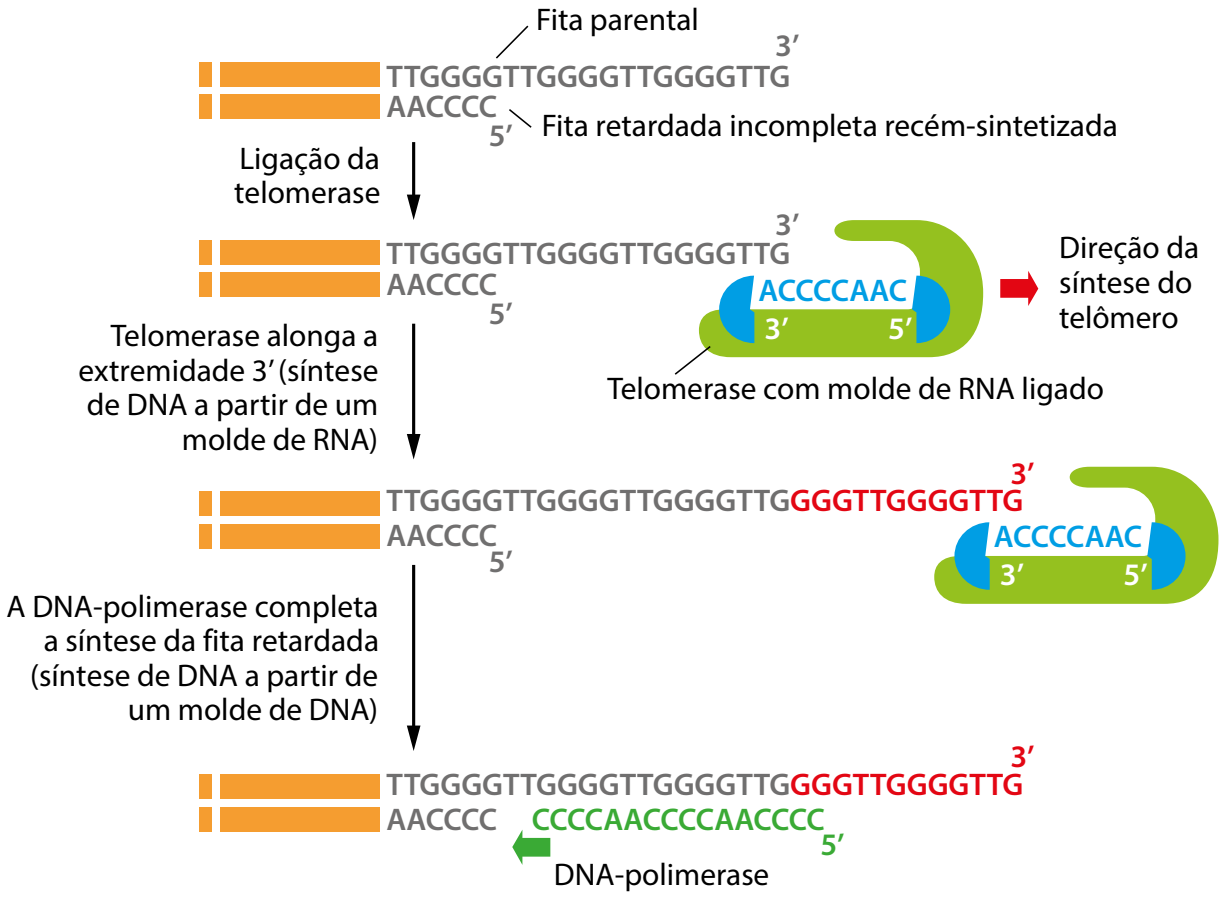


Figura 6 - Replicação do telômero pela enzima telomerase / Fonte: Alberts et al. (2017, p. 263).

Descrição da Imagem: a figura representa as reações envolvidas na síntese dos telômeros. Na parte superior da imagem, a fita recém-sintetizada de DNA, representada por duas barras paralelas amarelas, com suas extremidades apresentadas pelas letras T, A, C e G, que são, respectivamente, Timina, Adenina, Citosina e Guanina, apresenta uma das fitas sem complementação, devido à síntese descontínua do DNA e a impossibilidade do primer de RNA se conectar nesta região. Abaixo, a mesma fita é mostrada, porém está presente uma enzima telomerase conectada a um RNA complementar à extremidade de fita simples do DNA, que é semelhante a uma ferradura verde, e, em seu interior, está em azul o RNA complemetar da extremidade não pareada do DNA. Na terceira sessão, o DNA e a enzima telomerase com o RNA complementar se repetem, representando a Telomerase que conecta à fita simples de DNA. Essa ligação do RNA à fita simples do DNA sinaliza a adesão da DNA polimerase, representada, na imagem, apenas pelo seu nome, que sintetiza a fita complementar da fita simples, porém ainda sobra uma ponta de fita simples na extremidade 3', que será utilizada para formar uma alça e proteger a extremidade.

Durante a síntese de DNA, quebras no material genético são passíveis de ocorrer e, para que esse erro não seja passado adiante, nosso material genético é, rapidamente, corrigido por mecanismos de reparo. Na síntese dos telômeros, as extremidades do DNA que não possuem a fita complementar podem ser reconhecidas pelos mecanismos de reparo e tentar corrigi-las. Portanto, para que isso seja evitado, os telômeros precisam diferenciar-se, assim, uma nuclease remove a extremidade 5', formando uma saliência na extremidade de fita simples, que se associa às repetições GGGTTA nos telômeros, atraindo um grupo de proteínas que causam uma dobra na dupla-hélice de DNA, formando uma alça protetora (alça-t) que impede o mecanismo de reparo de atuar nessa sequência telomérica (Figura 7) (GRIFFITHS *et al.,* 2013; ALBERTS *et al.,* 2017).

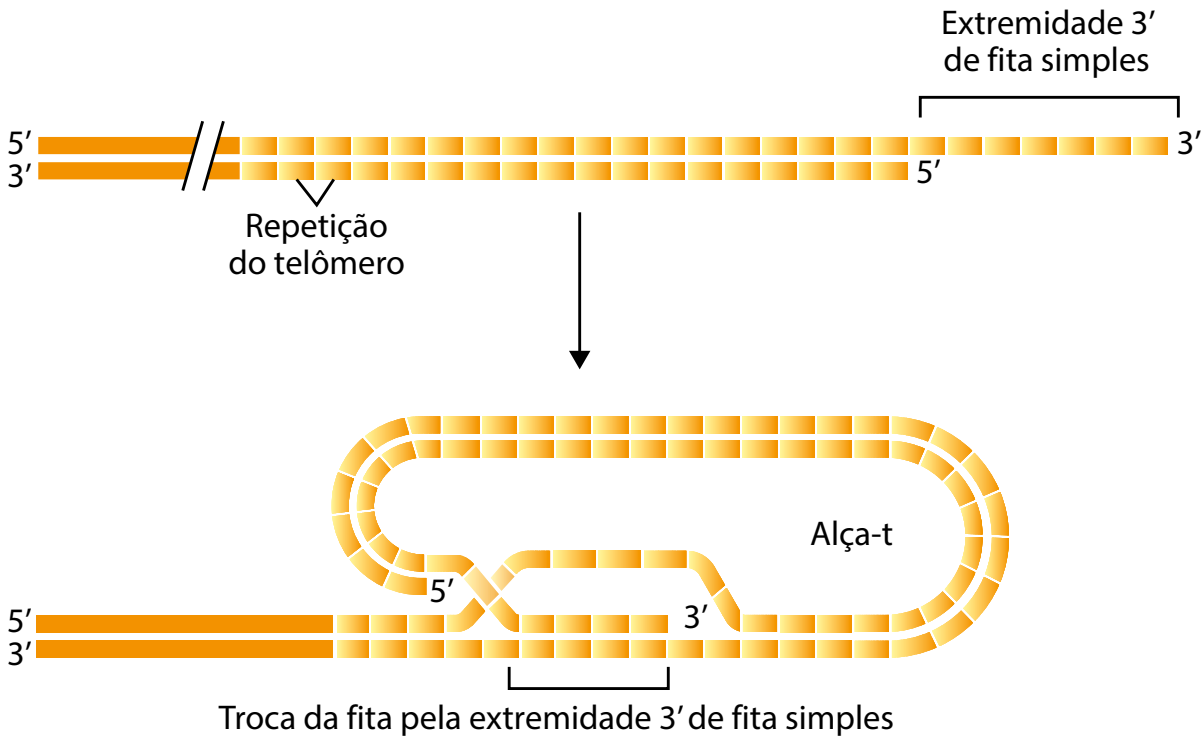


Figura 7 - Alça-t na extremidade de um cromossomo de mamífero / Fonte: Alberts et al. (2017, p. 263).

Descrição da Imagem: a imagem representa a extremidade do telômero na fita de DNA. Na imagem de cima, estão paralelas duas linhas amarelas, a de cima é a extremidade 3’ que é um pouco maior que sua complementar com extremidade 5’. Assim, a extremidade 3’ apresenta uma fita simples (à direita da imagem). Na imagem de baixo, essa extremidade de fita simples faz uma alça voltada para a esquerda, alcançando a parte de fita dupla de DNA, onde a extremidade de fita simples se associa. Essa estrutura é chamada alça-t, e protege a extremidade de DNA contra degradação.

O encurtamento do telômero é observado mesmo com todos os mecanismos de proteção das extremidades destas sequências, de modo que muitos pesquisadores relacionam este processo ao envelhecimento. Um reforço para esta hipótese foi a descoberta de evidências em estudos com a síndrome de Werner, em que seus portadores sofrem de um envelhecimento precoce, levando à formação de rugas na pele, osteoporose, cataratas, doenças cardiovasculares e cabelos grisalhos. Esta condição é ocasionada, devido a uma mutação no gene WRN, que codifica uma proteína do complexo proteico que forma a alça-t dos telômeros, levando à instabilidade cromossômica e ao envelhecimento precoce. Outra síndrome que causa fenótipos semelhantes, é a disceratose congênita (DC), na qual seus portadores possuem os telômeros mais curtos que as pessoas saudáveis e com a mesma idade, assim como apresentam mutações em genes necessários para a ação da telomerase.
Fonte: Griffiths ***et al***. (2013).

Durante a replicação do DNA, todos os genes do ser vivo são copiados. Os **genes** podem ser analisados por três pontos diferentes: molecular, mendeliano e populacional. Na biologia celular e genética, o ponto de vista molecular define os genes como "a sequência de DNA que possui informações para a tradução de um RNA, e se este for um RNAm (mensageiro), será traduzido a partir dele uma proteína" (DE ROBERTIS; HIBS, 2012).

Como estudado na unidade anterior, o material genético (genoma) humano está distribuído em 46 pares de cromossomos, sendo que estes possuem, aproximadamente, 30.000 genes. Cada um dos genes do material genético está posicionado em um local específico denominado ***locus***. Durante o ciclo celular, antes da divisão das células por mitose, há necessidade da síntese de DNA, em que todo o genoma é replicado para que ocorra a separação em duas novas células. No processo de meiose, esta replicação de material genético garante aos gametas formados receberem todos os genes que serão passados para a próxima geração, ou seja, passam todas as características da espécie e, também, caracteres físicos dos progenitores para seus descendentes.

Durante a replicação do DNA, na fase S da interfase, o processo de síntese do material genético é passível de erro, que pode ocasionar alterações favoráveis ou não ao organismo. Atuando, diretamente, nos genes, os erros (alterações genéticas) podem auxiliar no processo de evolução da espécie. Os **genes** possuem várias partes funcionais, como (Figura 8):

- **Região promotora**: o promotor é o local de início da transcrição (leitura do gene e síntese de um RNA) que sinaliza à RNA polimerase o local em que deve se acoplar para a leitura e a transcrição do gene (síntese de RNA), e está localizado próxima à extremidade 5' do gene.
- **Segmento codificante**: sequência gênica que possui as trincas (códons) do RNAm, em que cada uma codifica um aminoácido que será inserido na cadeia polipeptídica (proteína), durante a tradução do RNAm.
- **Sequências reguladoras**: também conhecida como região reguladora ou elemento regulador, é um segmento de DNA que estabelecerá quando e quantas vezes o gene deve ser transcrito. Existem dois reguladores: os amplificadores e os inibidores.
- **Sequência de terminação**: região próxima à extremidade 3' do gene, em que uma sequência estabelece a finalização da síntese do RNA.

Existe uma composição gênica para cada tipo de RNA que será sintetizado pela célula, mas aqui nós nos dedicaremos a estudar o gene responsável pela síntese do RNAm.

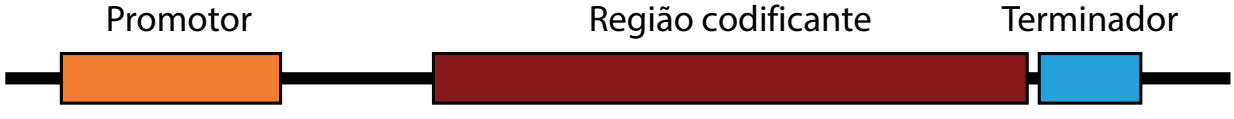


Figura 8 - Estrutura básica de um gene / Fonte: o autor.

Descrição da Imagem: a imagem representa uma estrutura básica de um gene e possui uma linha escura com barras de tamanhos variados, representando todo o gene. Da esquerda para a direita, uma pequena porção dessa barra possui coloração laranja e representa o promotor gênico, na sequência, a maior parte do gene (barra maior) está em vermelho escuro e representa a região codificante, e, por último, na porção final à direita do gene, a barra está em azul, representando a sequência de terminação do gene.

A região promotora são regiões denominadas consenso onde se repetem as mesmas sequências, na grande maioria dos organismos, e ficam antes da região codificante. Em procariontes as sequências de consenso ficam cerca de 10 e 35 nucleotídeos antes do início da transcrição. A sequência consenso -10 no filamento não molde é a TATAAT, e a -35 é TTGACA. A sequência -10 ajuda na deselicoidização local do DNA, facilitando a abertura da dupla fita para leitura e síntese de RNA (Figura 9).

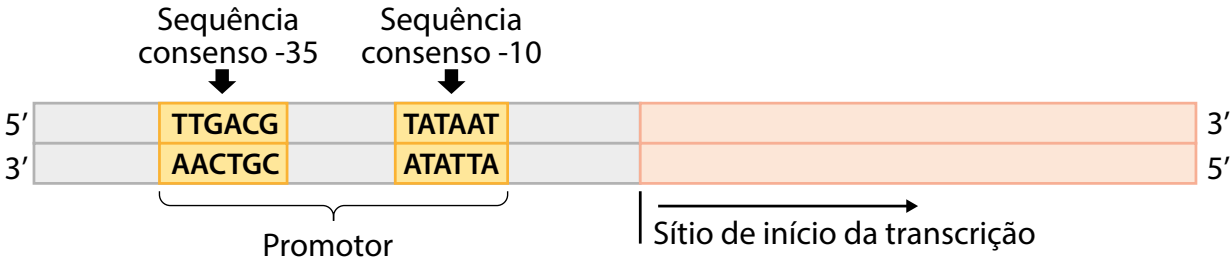
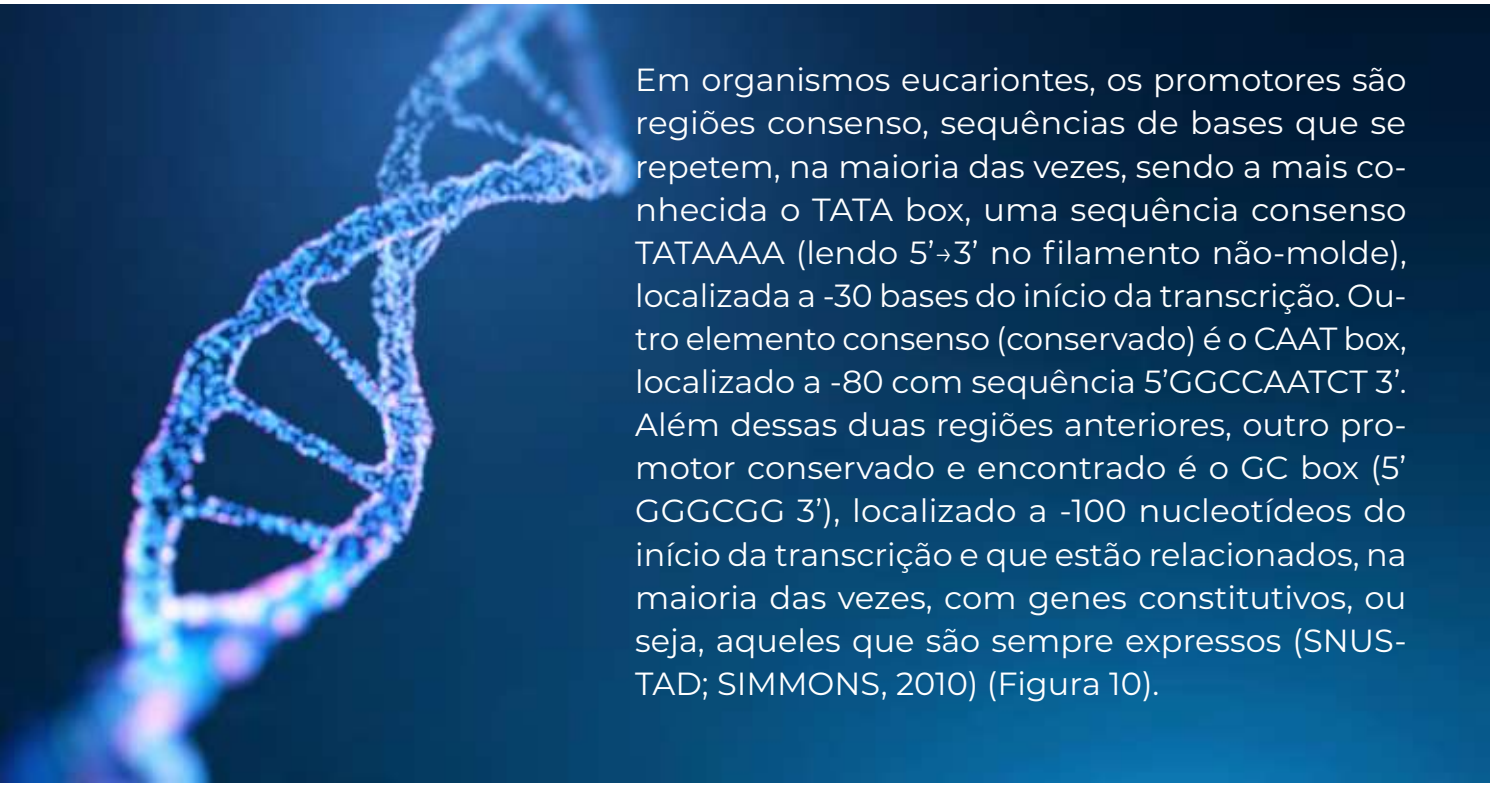


Figura 9 - Estrutura gênica de um procarioto com destaque à esquerda das regiões promotoras com as sequências consenso 5′-TTGACG-3′ e a sequência 5′-TATAAT-3′ / Fonte: o autor.

Descrição da Imagem: a imagem representa a estrutura de um gene procarioto com suas sequências de bases nitrogenadas do promotor. A representação é feita por duas barras paralelas na horizontal, que representam o DNA, sendo a barra superior a estrutura 5′ (linha) à esquerda, para 3′ (linha) à direita, e a barra inferior a fita complementar de DNA no sentido 3′ (linha) à esquerda, para 5′ (linha) à direita. Na metade esquerda da barra superior, está a região consenso dos promotores 5′ (linha) TTGACG 3′ (linha) seguida, à sua direita, pelo promotor 5′ (linha) TATAAT 3′ linha, nas posições -35 e -10, respectivamente, (nucleotídeos anteriores ao início da transcrição)). Na região inferior dos promotores estão seus nucleotídeos complementares, sendo 3′ (linha) AACTGC 5′ (linha) do primeiro promotor e o complementar 3′ (linha) ATATTA 5′ (linha) do segundo promotor. Na metade direita do gene, as barras estão em cor rosa para representar a região codificante.



Em organismos eucariontes, os promotores são regiões consenso, sequências de bases que se repetem, na maioria das vezes, sendo a mais conhecida o TATA box, uma sequência consenso TATAAAA (lendo 5'→3' no filamento não-molde), localizada a -30 bases do início da transcrição. Outro elemento consenso (conservado) é o CAAT box, localizado a -80 com sequência 5'GGCCAATCT 3'. Além dessas duas regiões anteriores, outro promotor conservado e encontrado é o GC box (5' GGGCGG 3'), localizado a -100 nucleotídeos do início da transcrição e que estão relacionados, na maioria das vezes, com genes constitutivos, ou seja, aqueles que são sempre expressos (SNUSTAD; SIMMONS, 2010) (Figura 10).

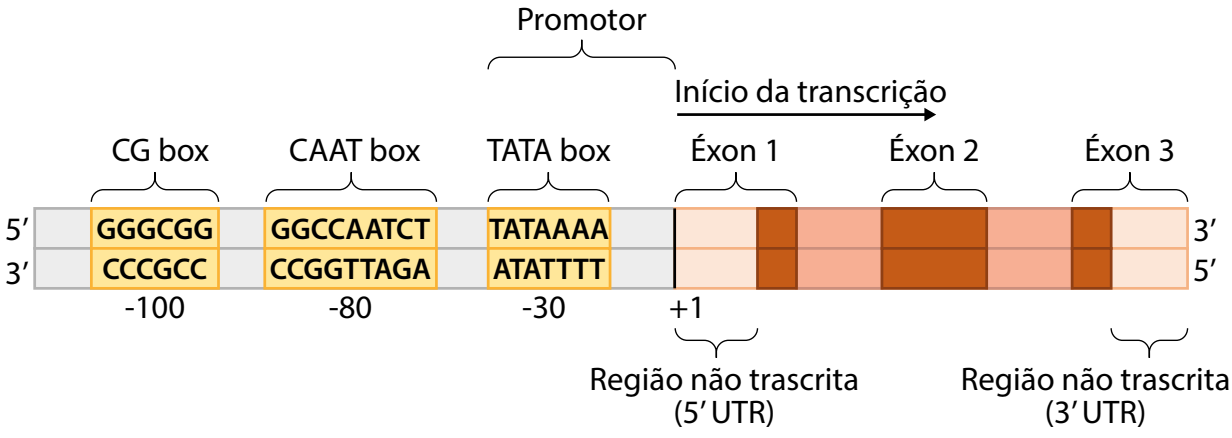


Figura 10 - Estrutura gênica de um eucarionte / Fonte: o autor.

Descrição da Imagem: a imagem representa a estrutura de um gene eucarioto com suas sequências de bases nitrogenadas do promotor. A representação é feita por duas barras paralelas na horizontal, que representam o DNA, sendo a barra superior a estrutura 5′ (linha) à esquerda para 3′ (linha) à direita, e a barra inferior a fita complementar de DNA no sentido 3′ (linha) à esquerda para 5′ (linha) à direita. Na metade esquerda da barra superior, está a região consenso dos promotores 5′ (linha) GGGCGG 3′ (linha) (GC box) seguido, à sua direita, pelo promotor 5′ (linha) GCCCAATCT 3′ (linha) (CAAT box) e, ainda, 5′ (linha) TATAAAA 3′ (linha). Na região inferior dos promotores estão seus nucleotídeos complementares, sendo 3′ (linha) CCCGCC 5′ (linha) do primeiro promotor, seguido pelo 3′ (linha) CGGGTTAGA 5′ (linha) e, por último, 3′ (linha) ATATTTT 5′ (linha) do segundo promotor. Na metade direita do gene, as barras estão com cores marrom escuro e rosa, que representam os éxons, e em marron claro temos representados os íntrons. Na sequência, estão três éxons e dois íntrons intercalados, sendo que o primeiro é um éxon.

As sequências codificantes possuem divergências entre organismos procariontes e eucariontes. Em procariotos, essas regiões codificantes podem apresentar um promotor, agindo em mais de um gene, que são encontrados em sequência um do outro (sequência poligênica ou multigênica), e, consequentemente, corresponderá a mais de um RNA transcrito. Em contrapartida, os eucariontes apresentam regiões monogênicas (apresentam apenas um gene) com regiões intercaladas denominadas **íntrons** (regiões não codificantes que podem possuir centenas de nucleotídeos) e **éxons** (regiões codificantes com aproximadamente 150 nucleotídeos) (Figura 10). Após a transcrição do DNA em pré-RNAm (transcrito primário de RNAm) em eucariotos, ocorre a retirada de íntrons e a permanência de éxons (regiões codantes detentoras do código genético) para tornar o pré-RNAm em um RNAm funcional, esse processo é conhecido como *splicing*.

A transcrição é o processo de síntese de RNA a partir de um gene do DNA, ou seja, a transcrição é a leitura de um filamento molde de DNA (gene) e construção de uma fita de RNA. Quando esse RNA for um RNAm (mensageiro), será na sequência realizado a tradução desta molécula e síntese de uma proteína. O segmento transcrito de DNA é denominado **unidade de transcrição**. Em estudos com transcrição, utilizam-se termos, como *upstream* (antecedente) para sequências anteriores ao gene, na extremidade 5', e *downstream* (posterior) para sequências posteriores ao gene, na extremidade 3'. A transcrição é realizada pela enzima RNA polimerase. Em células procariontes, existe a presença de apenas um tipo de RNA-polimerase, já em células eucariontes, elas são encontradas em três formas cujos nomes e cujas funções se encontram na Tabela 1.

Enzima	Localização	Produtos
RNA-polimerase I	Nucléolo	RNA ribossômicos (exceto o RNAr 5S)
RNA-polimerase II	Núcleo	Pré-RNAm nucleares
RNA-polimerase III	Núcleo	RNAt, RNAr 5S e outros pequenos RNA nucleares

Tabela 1 - Características das três RNA - polimerases encontradas em eucariontes
Fonte: Snustad e Simmons (2010, p. 303).

O gene do RNAm apresenta todas as regiões funcionais do gene, portanto, daremos enfoque na transcrição deste ácido ribonucleico. A transcrição é dividida em três fases: início, alongamento e término, sempre no sentido 5' para 3', com a introdução dos nucleotídeos semelhante à síntese de DNA. Ainda em eucariontes, após a transcrição, ocorre o processamento do pré-RNAm.

Primeiro estudaremos como ocorre a transcrição em organismos procariontes, utilizando como modelo a bactéria E. coli. A **fase de iniciação da transcrição** dá-se com o reconhecimento da região específica do DNA a ser transcrita. Em procariontes, uma subunidade proteica denominada **fator sigma (σ)** reconhece e liga a RNA-polimerase nas regiões promotoras do gene (DNA molde), que, ao iniciar a síntese, libera o fator sigma do complexo.

A **fase de alongamento** dá-se com a catalização dos ribonucleosídeos (fornecem energia das ligações fosfato para a conexão entre os nucleotídeos da cadeia crescente) pela RNA--polimerase. Essa enzima contém tanto atividades de desenrolamento quanto de reelicoidização do DNA. Ao abrir a dupla fita de DNA, em um segmento e DNA desenrolado, forma-se uma estrutura aberta denominada bolha de transcrição, em que o RNA-polimerase está atuando na síntese de RNA. Em *E. coli,* esta bolha possui cerca de 18 pares de nucleotídeos, com, aproximadamente, 40 ribonucleotídeos incorporados na cadeia crescente de RNA por segundo. Conforme a síntese vai ocorrendo e a RNA-polimerase se desloca pelo filamento molde de DNA, o RNA nascente vai se deslocando dessa região (SNUSTAD; SIMMONS, 2010) (Figura 11):

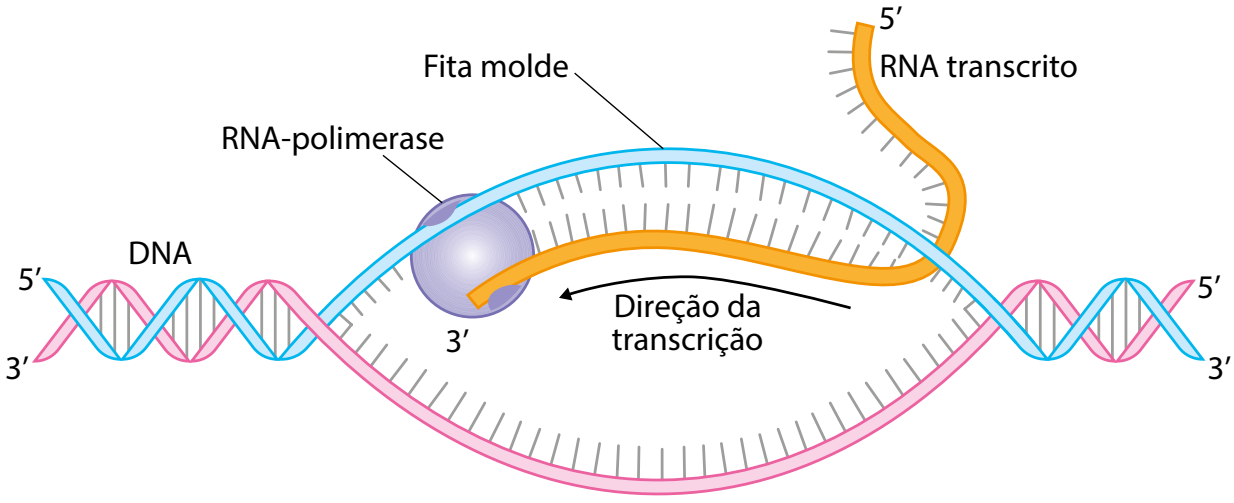


Figura 11 - Transcrição de DNA em molécula de RNA / Fonte: Wiki Feagri (2020).

Descrição da Imagem: a figura representa o processo de síntese de RNA (transcrição). Na horizontal, uma fita de DNA com uma de suas fitas em azul e a outra em rosa. Na parte do meio dessa fita horizontal, as ligações de hidrogênio se encontram desfeitas e as duas fitas (azul e rosa) se encontram distantes, a esta abertura dá-se o nome de bolha de transcrição. No meio dessa bolha, está a enzima RNA polimerase lendo a fita molde superior do DNA (fita azul) que é o gene. A RNA-polimerase desliza no sentido 3′ (linha) para o 5′ (linha) da fita molde de DNA, sintetizando o RNA no sentido 5′ (linha) para o 3′ (linha), pois a síntese somente ocorre com a introdução dos nucleotídeos na extremidade 3′ (linha) da fita nascente de material genético.

A f**ase de término** ocorre quando o RNA-polimerase encontra o sinal de término no gene. Quando isso ocorre, a enzima dissocia-se do DNA e libera o RNA nascente. Em estudos com E. coli (procarionte), foram identificados dois fatores que resultam no término da transcrição, um deles ocorre com a presença de uma proteína denominada rho (ρ), tais regiões finalizadoras são conhecidas como finalizadores dependentes de rho. Já o outro término é denominado intrínseco ou independente de rho, pois não há seu envolvimento.

No mecanismo independente de *rho*, o término da transcrição é direta/intrínseca. As sequências de término têm, aproximadamente, 40 pares de bases ricos em G-C com término de seis ou mais A. Como o molde de transcrição tem bases G e C, no RNA transcrito, haverá, respectivamente, uma região terminal rica em C e G, capazes de formar ligações de hidrogênio, formando um grampo de cabelo (*hairpin*). Após a síntese das U, a polimerase faz uma pausa e, ao retroceder, encontra a alça em grampo, desprende-se e libera o RNA nascente da fita molde de DNA (Figura 12-A).

O mecanismo dependente de *rho* recebe este nome, pois é necessária a presença da proteína chamada fator *rho*, que identifica a sequência de término para a RNA-polimerase. Nesse mecanismo, estão ausentes as sequências finais 3' de U e, geralmente, alças em grampo também não aparecem. Em vez disso, ocorre a sequência de 40 a 60 nucleotídeos, em sua maioria C, com poucas G, com um segmento antecedente chamado sítio *rut* (*rho* utilization). Quando ocorre a ligação do fator *rho* ao *rut*, a RNA polimerase libera o RNA nascente e se desprende do DNA molde (GRIFFTHIS *et al.*, 2013) (Figura 12-B).

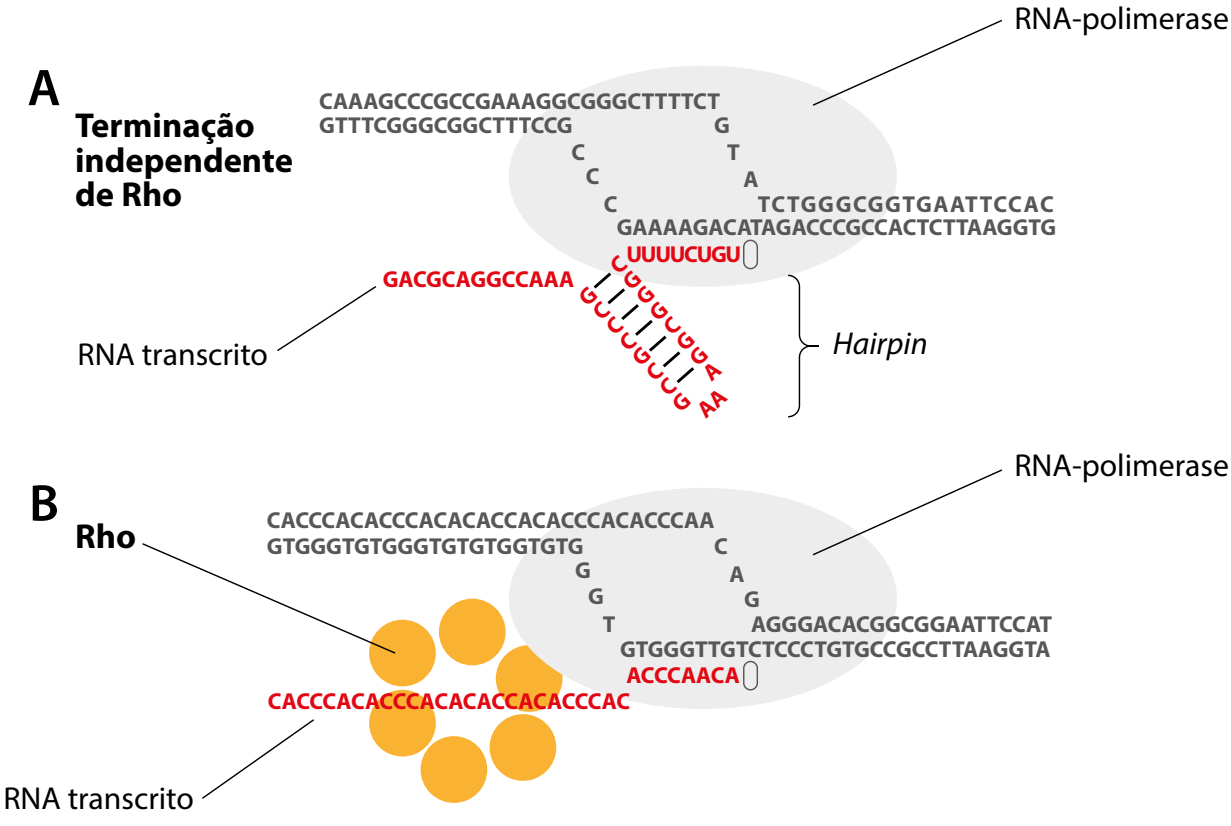


Figura 12 - (a) Término de transcrição de RNA independente de rho (procarionte); (b) Término de transcrição de RNA dependente de rho / Fonte: Wikimedia Commons (2006, on-line).

Descrição da Imagem: a figura consta com duas imagens (A e B). A primeira (superior) apresenta o término da transcrição independente de rho em procarioto. Nessa figura, está representado o DNA na horizontal com suas bases complementares distribuídas em duas fitas, sendo que, no meio da fita, existe uma bolha de transcrição (abertura do DNA por quebra de ligações de hidrogênio para a leitura pela RNA-polimerase e síntese do RNA), na qual a RNA-polimerase está transcrevendo um RNA, quase ao final da transcrição, o RNA forma um grampo com pareamento de suas próprias bases com sequências repetidas de G (guanina) e C (citosina). Esse grampo sinaliza o final da transcrição. A segunda imagem, mais abaixo, apresenta a mesma estrutura do DNA com a bolha de transcrição e a RNA-polimerase realizando a transcrição do RNA, porém esse RNA nascente não forma o grampo, devido não possuir as sequências repetidas de bases necessárias para o pareamento das bases do próprio RNA, portanto, para sinalizar o final da transcrição, uma proteína rho se conecta na sequência rica em C (citosina) do RNA transcrito e sinaliza para a RNA-polimerase o término da transcrição, desprendendo-se do DNA e liberando o RNA.

Você sabia que existem antibióticos que atuam na transcrição de RNAm? Pois é, estes medicamentos atuam, diretamente, na inibição da transcrição em bactérias e fungos patogênicos. Um exemplo é o antibiótico rifampicina, que inibe a RNA polimerase de realizar a transcrição em bactérias.

Em organismos eucariotos, como os humanos, o processo de transcrição é semelhante aos procariotos, como na iniciação, no alongamento e na terminação, porém é mais complexa. A **iniciação da transcrição em eucariotos** dá-se com o reconhecimento da região específica do DNA a ser transcrita. Ao contrário dos procariontes, as células eucariontes não iniciam a transcrição por si mesmas, elas necessitam de auxílio dos **fatores de transcrição** (***Transcription Factor* - TF**) proteicos. Esses TF ligam-se às regiões promotoras do DNA, formando um complexo de iniciação apropriado para que ocorra a conexão da RNA-polimerase.

As RNA-polimerases I, II e III, utilizam, cada uma, fatores de transcrição e promotores diferentes. Outros fatores de transcrição e sequências de regulação participam da expressão do gene e são denominados acentuadores (enhancer) ou silenciadores. Assim que a RNA-polimerase se liga no promotor na fita molde de DNA (gene) e são liberadas de seus complexos de iniciação, há a formação da bolha de transcrição e tem início a fase de alongamento, em que ocorre a síntese do RNA, com crescimento no sentido 5' → 3'.

Ainda temos que colocar em pauta que o DNA eucarioto está organizado em nucleossomos, formando a cromatina, porém esse obstáculo é resolvido pela RNA-polimerase com auxílio do complexo de proteínas denominado facilitador de transcrição da cromatina (FACT), que remove os dímeros de histonas H2A/H2B dos octâmeros de histonas, formando um hexômero. Após a passagem pelo nucleossomo, a FACT e outras proteínas acessórias auxiliam na reposição desses dímeros de histona (SNUSTAD; SIMMONS, 2010).

A **fase de término de transcrição em eucariontes** dá-se por clivagem na extremidade 3', e não pelo término da transcrição do gene, ou seja, a transcrição continua após o sítio que se tornará a extremidade 3', e o segmento distal é eliminado por clivagem endonucleotídica. A clivagem, que na extremidade 3' acontece cerca de 11 a 30 nucleotídeos posteriores a uma sequência consenso AAUAAA, são antecedentes a uma sequência rica em G-U. Após o processo de transcrição, o RNAm de um organismo procarionte está pronto para ser lido e traduzido em uma proteína, porém em células eucariontes ainda há algumas etapas a serem seguidas para que ocorra o processamento do **pré-RNAm** (primeiro transcrito) em RNAm funcional.

O **pré-RNAm** eucarioto passa por um **processamento**, em que há a adição de um **capacete** (*cap*) de 7-metilguanosina (7-MG) na extremidade 5', e a poliadenilação na extremidade 3', a adição destas estruturas protegem o RNA da degradação por nucleases acentuando sua estabilidade e com papel importante em seu transporte do núcleo ao citoplasma celular (Figura 13). A **poliadenilação** é a adição de uma sequência de, aproximadamente, 200 nucleotídeos A na extremidade 3', portanto, denominadas cauda poli(A). A enzima responsável por este processo é a polimerase poli(A).

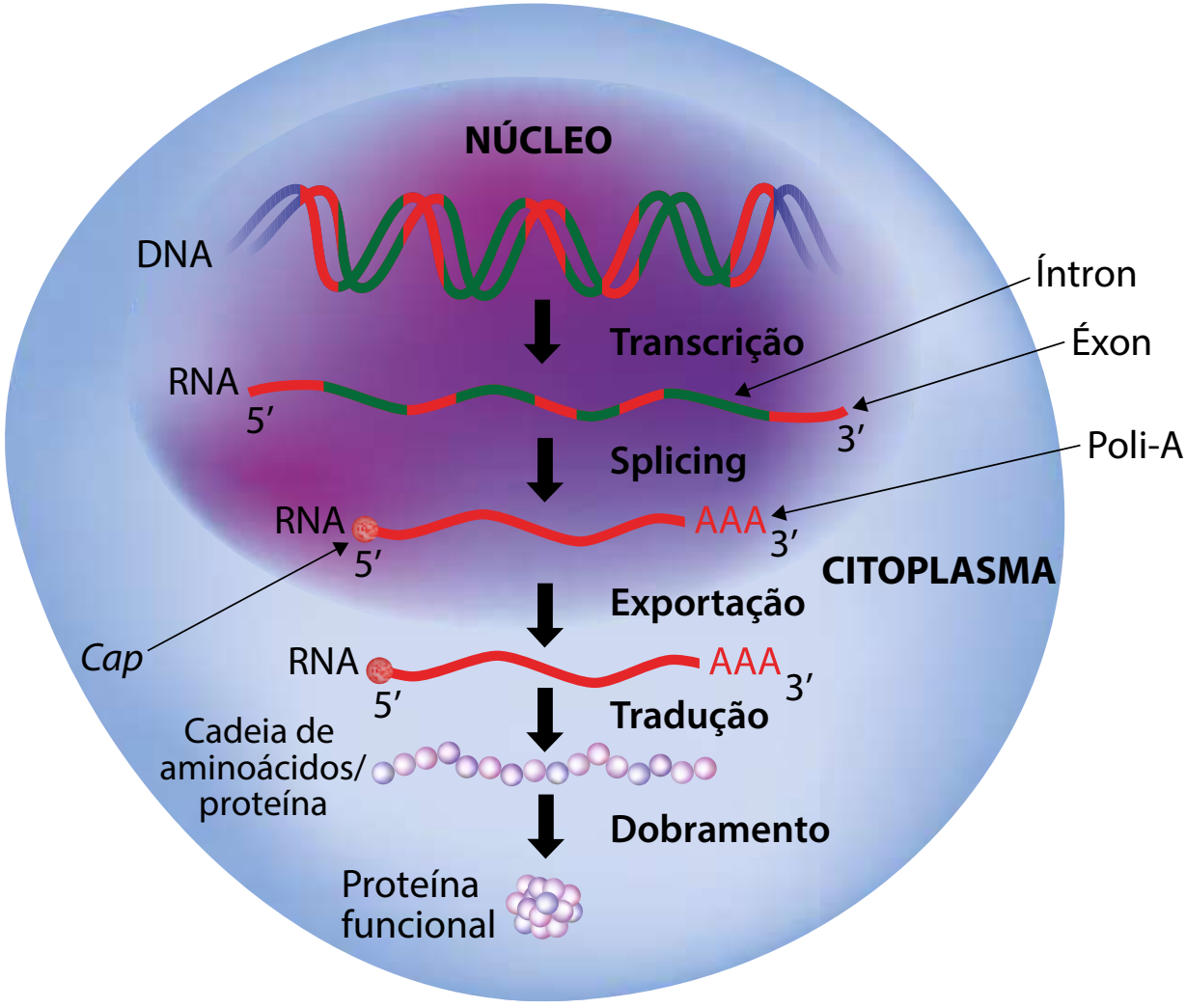


Figura 13 - Transcrição e tradução do RNAm em célula eucarionte

Descrição da Imagem: a figura representa uma célula grande e redonda em azul com o núcleo redondo e roxo em seu interior. No interior do núcleo, está o DNA representado por duas fitas paralelas de forma helicoidal na horizontal. Nessa fita, estão representados, de forma intercalada e nas cores vermelho, os éxons, e, em verde, os íntrons. Ainda no núcleo, abaixo da fita de DNA, está o RNA transcrito desse gene do DNA, em forma de uma única fita, com seus íntrons em verde e os éxons em vermelho, de forma intercalada. Ainda no núcleo e logo abaixo do RNA transcrito, está representada a próxima etapa que é a retirada dos íntrons e a permanência dos éxons, portanto, a fita, agora, está toda em vermelho. Além desse processo, também está ocorrendo a adição de uma 7-metilguanosina na extremidade 5'(linha) do RNAm, chamado de cap, e a poliadenilação com adição de várias A (adeninas) na extremidade 3' (linha) denominado cauda poli-A. Esse RNAm sai na sequência de dentro do núcleo e vai para o citoplasma azul da célula, onde é lido e traduzido em uma proteína.

A maioria de genes nucleares que codificam proteínas em organismos eucariontes possuem íntrons. Portanto, ocorre outro processamento do pré-RNAm (hnRNA) eucarionte conhecido como *splicing*, que consiste na retirada das regiões não codificantes (Íntrons) e permanência das regiões codificantes (éxons) (Figura 13). Durante o *splicing*, a união dos éxons deve ser precisa para garantir que os códons do RNAm sejam corretamente lidos e traduzidos na síntese proteica.

A remoção dos íntrons é realizada por um complexo de proteínas denominadas ribonucleoproteína, conhecidas como **spliceossomos**. Esse complexo proteico possui pequenas moléculas snRNA

(RNA pequenos nucleares) e, aproximadamente, 40 proteínas distintas (SNUSTAD; SIMMONS, 2010). Cinco snRNA componentes do spliceossomo estão envolvidos na recomposição (*splicing*) do pré-RNAm nuclear chamadas U1, U2, U4 e U6 (snRNA U3 está localizada no nucléolo envolvidas na formação de ribossomos). Como os snRNA não existem como moléculas livres de RNA, esses se associam em complexo RNA nuclear-proteína chamados snRNP (pequenas ribonucleoproteínas nucleares) (CLARCK, 2005).

Os íntrons nucleares possuem sequências consenso que definem regiões importantes, como, na extremidade 5', uma sequência GU, e, na ramificação terminal 3', há sempre uma A, seguida por uma série de pirimidinas, e, ao final AG (MATLIN; CLARCK; SMITH, 2005). Durante o *splicing*, a U1 liga-se ao 5' GU e U2, que se conectam na A da ramificação final, formando o spliceossomo (MATLIN; CLARCK; SMITH, 2005), na sequência um complexo com U4, U5 e U6 conectam-se na posição U1. O complexo U1 e U4 são retirados, e a extremidade 5' é clivada e se conecta na extremidade 3' do éxon.

Durante o *splicing*, os snRNP estão atuando na clivagem dos íntrons e na conexão dos éxons. O processo se inicia com clivagem na extremidade 5' GU do íntrons, que, por ação dos snRNP, se conectam na A anterior à sequência repetitiva de pirimidinas, formando uma alça. A seguir ocorre a clivagem da extremidade 3' AG do íntron. Os éxons *upstream* e *downstream* conectam-se a partir das snRNP (BLACK, 2003) (Figura 14).

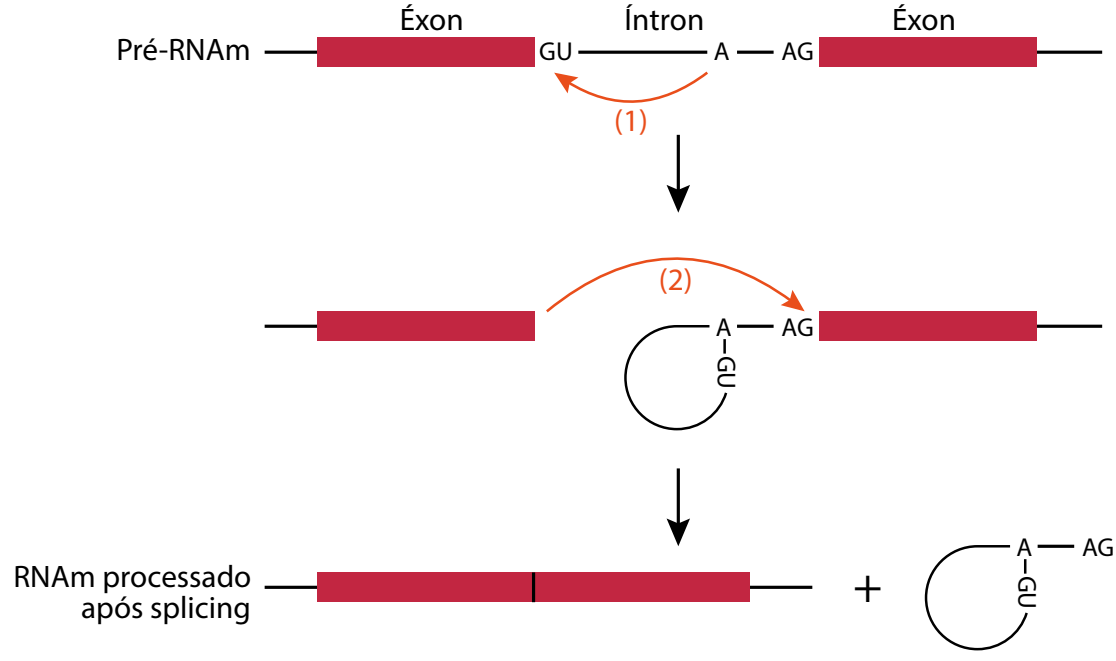


Figura 14 - Splicing em pré-RNAm / Fonte: Wikimedia Commons (2013, on-line).

Descrição da Imagem: a imagem apresenta o esquema do splicing do RNAm. O RNAm está representado por uma linha reta, com duas barras nas extremidades representando os éxons, na cor vermelha. Entre os éxon está o íntron. No início do íntron, à esquerda, existe uma sequência GU (guanina – uracila), no meio, apresenta-se em destaque uma Adenina e, no final, à direita do íntron, em destaque, uma Adenina e uma Guanina. Abaixo dessa barra, está representado o próximo passo, que é a ligação entre a Guanina e Uracila do início do íntron com a Adenina, em destaque no meio do íntron, formando uma alça. Na terceira e última sequência, apresentada abaixo, essa alça de íntron é clivada na sequência AG final do íntron, e todo ele é retirado, e os éxons que estavam nas extremidades são conectados.

Além do *splicing*, existe, também, o ***splicing* alternativo**, em que éxons específicos de um gene podem ser incluídos ou excluídos do RNAm, sendo uma alternativa para que um único gene possa servir como código para múltiplas proteínas. Consequentemente, as proteínas traduzidas de RNAm originadas por *splicing* alternativo possuirão sequências distintas de aminoácidos, bem como suas funções biológicas (Figura 15). Este mecanismo permite que o genoma humano sintetize além do que seria esperado de seus 20.000 genes codificadores de proteínas. O modo mais comum nesse processo de *splicing* alternativo é o salto de éxons, em que estes podem ser incluídos, ou não, em RNAm sob algumas condições ou em tecidos específicos do organismo (BLACK, 2003) (Figura 15).

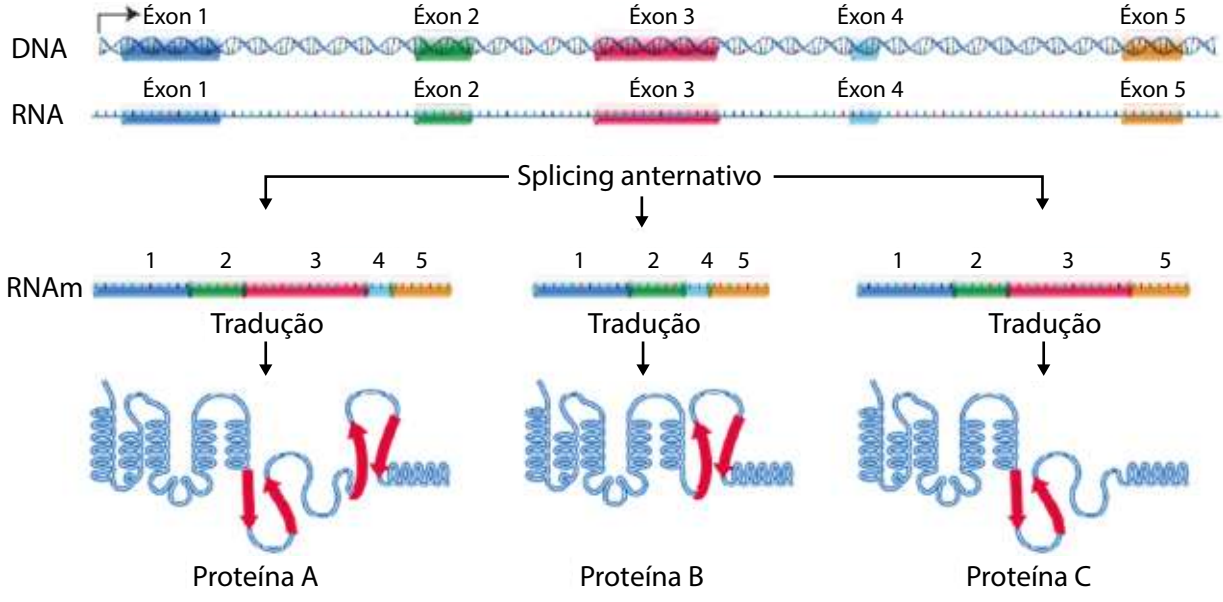


Figura 15 - Splicing alternativo / Fonte: Wikimedia Commons (2007, on-line).

Descrição da Imagem: a imagem apresenta, na sua parte superior, uma molécula de DNA com suas duas fitas na cor azul, semelhantes a uma escada torcida, em que os degraus são as ligações de hidrogênio, e as laterais as ligações fosfodiéster entre os nucleotídeos da mesma fita. Nessa molécula de DNA, estão destacados os éxons 1, 2, 3, 4 e 5, em blocos, nas cores azul escuro, verde, rosa, azul claro e amarelo, respectivamente. Entre os éxons, estão sequências de DNA em forma de fita dupla sem destaque em blocos. Abaixo da fita de DNA, está o RNA transcrito, semelhante a uma escada, porém, aqui, apenas a metade dela, sem as duas laterais. Nesse RNA, estão os íntrons e éxons destacados da mesma forma que anteriormente, porém com apenas uma fita de material genético. Abaixo do RNA, estão três diferentes RNAm que passaram por splicings diferentes. À esquerda, um splicing retirou todos os íntrons e manteve os cinco éxons, formando a proteína A, semelhante a molas azuis retorcidas em zig-zag, com alças bem no meio com setas vermelhas representando o sentido da síntese proteica. Ao lado, está um splicing diferente, em que além dos íntrons, também foi retirado o éxon 3, formando então um RNAm com apenas os éxons 1, 2, 4 e 5, apresentando uma sequência distinta do RNAm anterior, assim, dando origem a uma proteína B, semelhante a molas azuis retorcidas em zig-zag, com apenas uma alça no seu interior com setas vermelhas, da esquerda para a direita, representando o sentido da síntese proteica. O terceiro e último RNAm à direita teve um splicing diferente dos anteriores, em que além dos íntrons foi retirado o éxon 4, dando origem a proteína C, semelhante a uma mola azul retorcida em zig-zag com duas alças na sua porção final com duas setas vermelhas que representam o sentido da síntese proteica.

No *splicing* alternativo, a regulação ocorre por complexos de proteínas, que incluem ativadores e repressores de *splicing*, que regulam qual éxon será mantido ou excluído e em que determinado momento ocorrerá.

Você sabe qual a relação entre o câncer e o *splicing*? Variações anormais no *splicing* também estão implicados a contribuição para o desenvolvimento da doença, pois os genes dos complexos proteicos que atuam no corte dos íntrons e conexão dos éxons são, frequentemente, mutados em diferentes tipos de câncer. Fonte: adaptado de Black (2003); Matlin, Clarck e Smith (2005).

Finalizado o estudo da transcrição e do processamento do RNAm em eucariontes, passaremos, agora, a estudar a **tradução do RNAm**, que é a terceira e última parte do dogma central da biologia. A tradução consiste na leitura do código genético existente no RNAm, ou seja, o código é traduzido para síntese de uma proteína. As células dedicam grande parte da energia para a síntese de proteínas, aproximadamente, 1/3 de toda massa celular está relacionada à tradução do RNAm. Esses dados mostram como é grande a importância para a manutenção das mais diversas formas de vida do planeta.

O processo de síntese das proteínas ocorrerá no citoplasma de células procariontes, e, em organismos eucariontes, será realizada tanto no citoplasma quanto no retículo endoplasmático rugoso. A organela responsável pela tradução do RNAm é o ribossomo, uma organela composta por RNAr (RNA ribossômico) e, também, por proteínas, na proporção aproximada de 1:1. Ela é composta por duas subunidades, denominadas subunidades maior e menor, e possuem variações em tamanho entre procariontes e eucariontes, porém sua estrutura tridimensional é, basicamente, a mesma.

Segundo Snustad e Simmons (2010), em ribossomos de mamíferos, a subunidade menor contém uma molécula de RNAr 18S e mais 33 polipeptídeos (proteínas), enquanto a subunidade maior possui três moléculas de RNAr (5S, 5,8S e 28S) mais 49 polipeptídeos. A transcrição de RNAr ocorre no núcleo celular (em eucariontes) e sua produção é tão intensa que dá origem a um aglomerado de RNAr e a proteínas que conhecemos como nucléolo. Os genes de RNA ribossômico estão organizados em tandem duplicados e são separados por regiões espaçadoras intergênicas.

As regiões gênicas de RNAr (5,8S, 18S e 28S), em organismos eucariontes, estão dispostas em tandem nos cromossomos, e a essas sequências dá-se o nome **regiões organizadoras de nucléolo (RON)**. Em alguns, este gene aparece apenas em um único par cromossômico, como acontece no lambari *Moenkhausia* sp. Os genes de DNAr 5S não estão localizados junto à RON, mas distribuídos por todo o genoma (Figura 16).

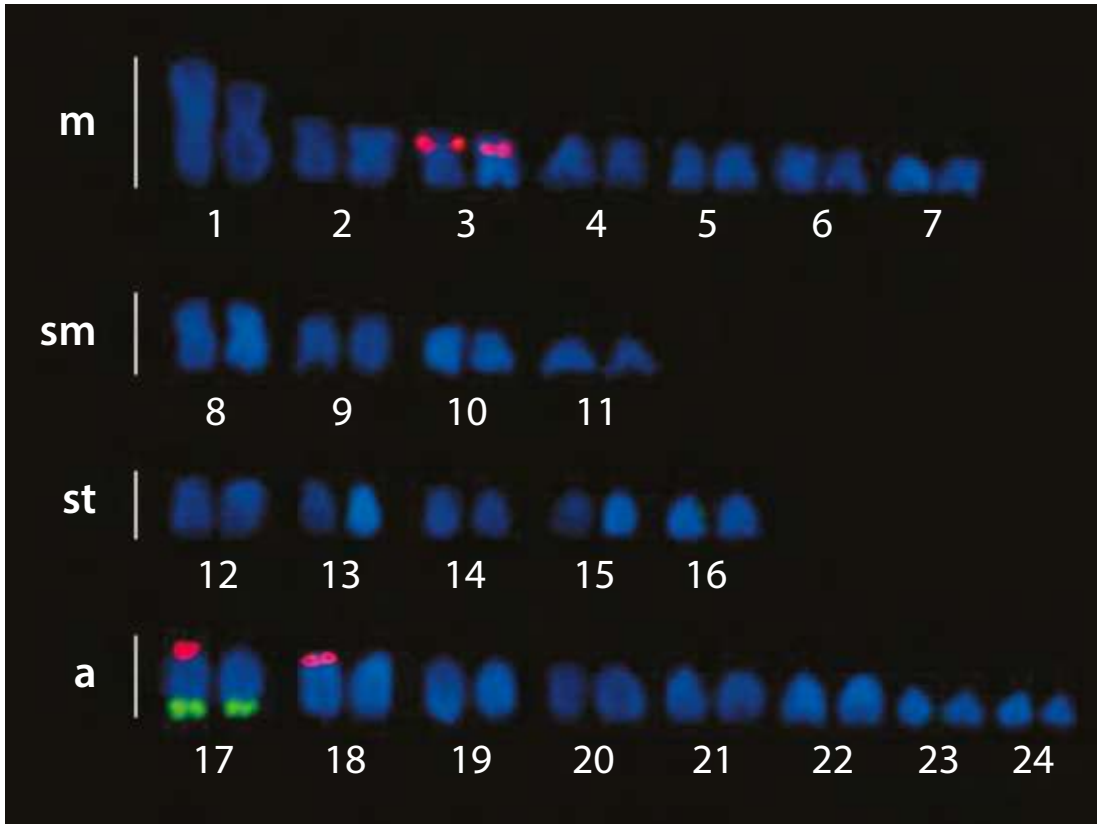


Figura 16 - Cariótipo (2n= 50) do peixe lambari Moenkhausia sp / Fonte: Ranucci (2014, p. 27).

Descrição da Imagem: a imagem mostra um cariótipo de um lambari cujo gênero é Moenkhausia. Nesse cariótipo, são apresentados 25 pares de cromossomos, sendo os sete primeiros classificados como metacêntricos, os doze seguintes pares em submetacêntrico, os quatro pares seguintes em subtelocêntricos, e os dois últimos pares em acrocêntricos. Os cromossomos estão na cor azul com fundo em preto. No braço curto do par 3 (metacêntrico) e na região do centrômero de apenas um dos cromossomos do par 17 e 18, que são acrocêntricos, são encontrados na cor vermelha o gene ribossomal 5S (DNAr - DNA ribossomal 5S). O RNAr 5S faz parte da subunidade maior dos ribossomos eucariontes. Na extremidade do braço longo do par de cromossomos 17 (acrocêntrico), são encontrados, na cor verde, os genes ribossomais 18S (DNAr - DNA ribossomal 18S) que compõem a subunidade menor dos ribossomos dos eucariontes.

Embora os ribossomos sejam necessários para a tradução do RNAm e síntese de uma proteína, ainda há a necessidade de outro ácido ribonucleico, o RNAt (transportador), que responsável por transportar os aminoácidos durante a síntese polipeptídica em direção ao ribossomo. Os aminoácidos estão ligados ao RNAt entre os grupos carboxila do aminoácido e a extremidade terminal 3'-OH do RNAt. Os RNAt ainda possuem uma sequência tripla de nucleotídeos complementares ao códon (trincas de nucleotídeos do RNAm que correspondem a um aminoácido), denominadas anticódon. Cada um dos 20 aminoácidos possui de um a quatro RNAt específicos (Figura 17).

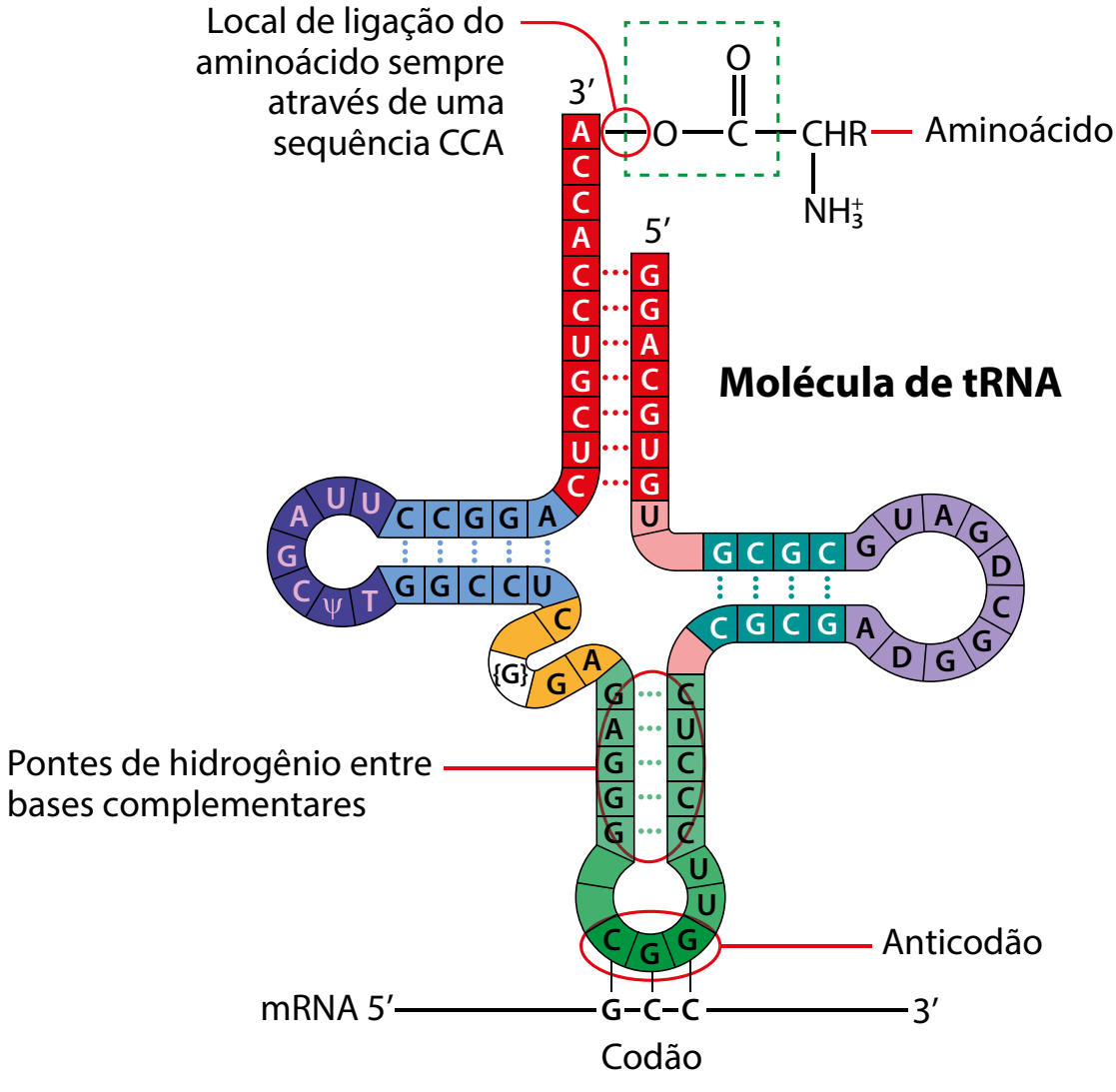


Figura 17 - Estrutura de um RNAt com destaque para a extremidade 3′ em que há a ligação com um aminoácido e na parte inferior, em uma das alças, a presença do anticódon, pareando com o códon do RNAm / Fonte: Moreira (2010a).

Descrição da Imagem: a figura representa um RNAt (transportador). Esse RNA é composto de uma única fita que se dobra em formato de cruz invertida em cuja parte superior está a extremidade 3′ (linha), que é o local de conexão com o grupo carboxila do aminoácido, representada pela cor vermelha. As outras três pontas da cruz formam alças (loops), sendo a alça da direita na cor roxa, a da esquerda na cor azul e roxa e a inferior na cor verde. A alça inferior é oposta à que recebe o aminoácido e possui o anticódon, que pareia com o códon do RNAm (mensageiro). Para que o RNAt tenha o formato de cruz, ele faz pareamentos entre as bases de sua cadeia.

Os ribossomos possuem três sítios de ligação com o RNAt: o sítio A é o de entrada do RNAt, que realiza o pareamento do seu anticódon com o códon do RNAm e traz o aminoácido da cadeia crescente da proteína; o sítio P, que possui o RNAt que está adicionando e ligando seu aminoácido na cadeia crescente de proteína; e o sítio E, ou sítio de saída, em que o RNAt já deixou seu aminoácido e sai do complexo ribossômico. Todo esse processo ocorre durante o deslizamento do ribossomo pelo RNAm no sentido 5'→3' (Figura 18).

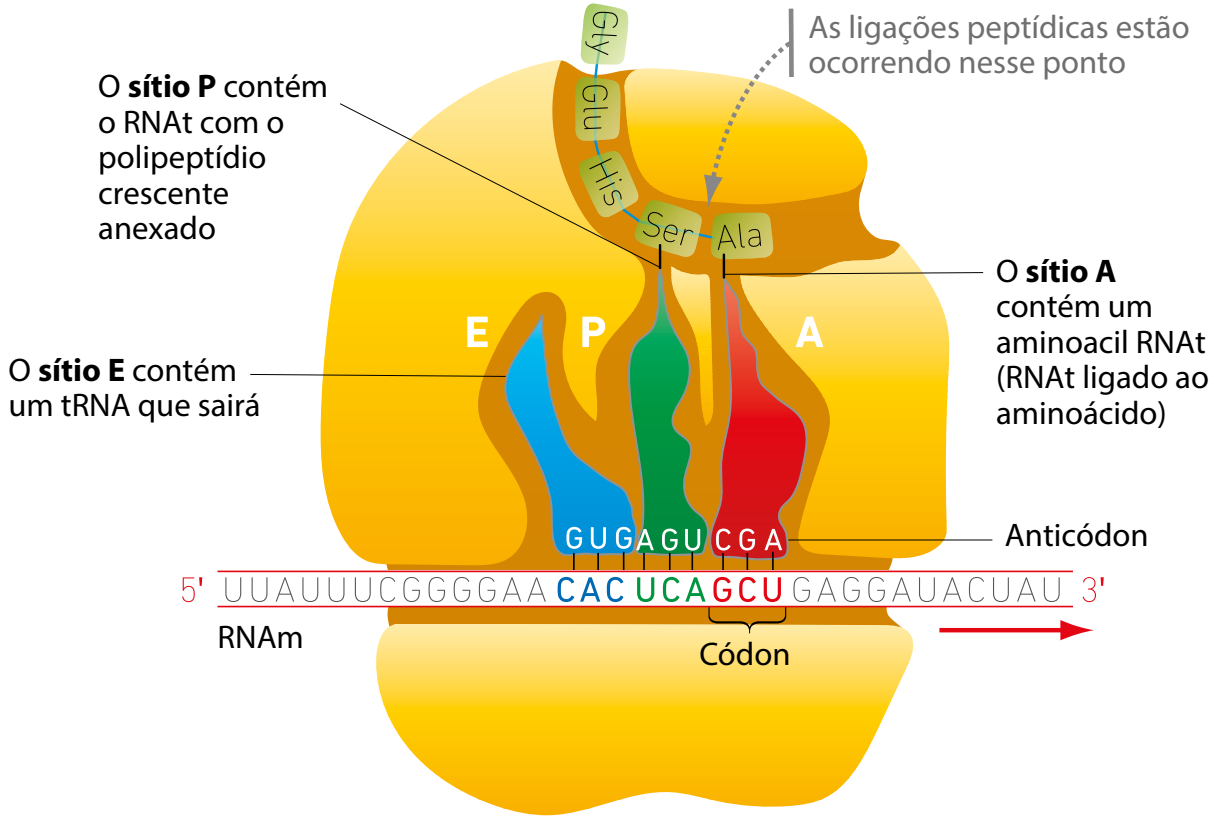


Figura 18 - Processo e deslizamento do ribossomo pelo RNAm no sentido 5'→3'

Descrição da Imagem: a imagem está apresentando o processo de tradução do RNAm. O Ribossomos possuem duas subunidades, a maior e a menor, sendo que a subunidade maior possui uma forma arredondada com base reta em contato com o RNAm e cor amarela, representada na parte superior da imagem, e a subunidade menor está na parte inferior, possuindo a mesma coloração da subunidade maior, porém com formato diferente, semelhante a uma sela com de cavalo (duas porções arredondadas com uma leve depressão ao centro) invertida, com a parte de cima em contato com o RNAm e conectado à subunidade maior. Entre as duas subunidades, está o RNAm com sua extremidade 5' (linha) do lado esquerdo da imagem e a extremidade 3' (linha) do lado direito da imagem. Na parte interna da subunidade dos ribossomos, estão os três sítios de passagem do RNAt, o sítio A que é o de entrada do RNAt conectado ao aminoácido, está do lado direito do ribossomo, à esquerda está o sítio P, que possui a cadeia crescente da proteína. Entre os aminoácidos dos RNAt do sítio A e P está acontecendo a ligação peptídica, aumentando a cadeia proteica. À esquerda do sítio P está o sítio E, de saída do RNAt que já deixou o aminoácido na cadeia proteica nascente. Conforme ocorre o deslizamento do ribossomo pelo RNAm, os RNAt vão passando do sítio A para o P e, por último, para o E. O reconhecimento de qual RNAt entrará no ribossomo dá-se pela leitura dos códons do RNAm e conexão dos anticódons (complementares aos códons). O sentido de leitura do RNAm pelo ribossomo é 5' (linha) para 3' (linha).

Agora que estudamos todos os componentes necessários à síntese de proteínas, podemos dar continuidade ao estudo da tradução do RNAm, que pode ser dividida em três etapas: a iniciação da cadeia polipeptídica; o alongamento da cadeia e o término da cadeia. Embora o processo de tradução seja semelhante entre procariontes e eucariontes, alguns pontos diferenciam a síntese de proteína nesses organismos.

A **iniciação em procariontes** inclui todos os eventos que antecedem a formação de uma cadeia polipeptídica. Este processo ocorre com a utilização de fatores de iniciação: IF-1, IF-2 e IF-3, além de uma molécula de GTP (fornecedora de energia). Os IF são necessários para montar a maquinaria

inicial da tradução, em conjunto com as subunidades ribossômicas e com o primeiro RNAt. O RNAt que inicia uma cadeia polipeptídica é aquele que corresponde à tradução de um aminoácido metionina (em que o códon/código corresponde à primeira sequência AUG no RNAm), portanto, todos os polipeptídeos iniciam sua cadeia com o aminoácido metionina.

Durante a iniciação em procariontes, a subunidade menor do ribossomo se associa a uma sequência conservada de 5'-AGGAGG-3' do RNAm, situada a sete bases nitrogenadas antes do códon de iniciação 5'-AUG-3', e essa sequência consenso é denominada **Shine-Dalgarno**. Com o reconhecimento da sequência Shine-Dalgarno, a subunidade menor do ribossomo sinaliza a conexão do RNAt, com a metionina, ao códon de iniciação AUG. Esse processo faz com que a subunidade maior se conecte à subunidade menor, dando origem ao ribossomo completo (Figura 19).

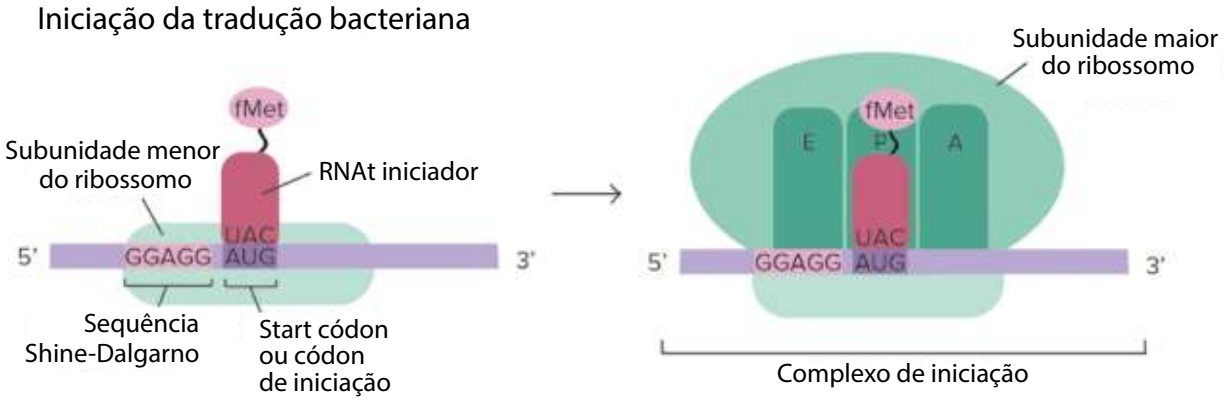


Figura 19 - A esquerda está ocorrendo o acoplamento da subunidade menor do ribossomo juntamente com o RNAt de metionina no códon de iniciação AUG e na sequência de Shine-Dalgarno de um RNAm de procarioto / Fonte: Khan Academy ([2021b], on-line).

Descrição da Imagem: a figura está dividida em dois momentos: 1º- à esquerda, está o RNAm representado por uma barra na cor lilás, em que sua extremidade 5' (linha) está à direita, e a extremidade 3' (linha) está à esquerda. No meio desse RNAm, está a sequência Shine-Dalgarno 5'-GGAGG-3', e, logo após, o códon de iniciação AUG. Nesse RNAm, a subunidade menor do ribossomo em forma de uma barra com as pontas arredondadas na horizontal e na cor verde está conectado entre a sequência de Shine-Dalagarno e o start códon, sendo que no start códon está conectado um RNAt retangular com bordas arredondadas, na cor vermelha, com o aminoácido metionina representado por uma bola rosa, conectado por uma linha preta. 2º - a figura da direita é uma continuação da primeira figura, em que aparece a subunidade maior arredondada, na cor verde, se conectando na subunidade menor. A subunidade maior possui, dentro dela, três espaços denominados sítio A, de entrada do RNAt com o aminoácido, sítio P, local em que o RNAt que estava no sítio A se desloca, após o avanço do ribossomo sobre o RNAm e local em que ocorrem as ligações peptídicas entre os aminoácidos da proteína nascente, e, à esquerda da subunidade maior o sítio E, de saída do RNAt já sem o aminoácido. Na 2ª figura, o RNAt com a metionina está alocado no sítio P do ribossomo.

A sequência de Shine-Dalgarno (Figura 20) é necessária, pois o gene bacteriano é traduzido, em sua maioria, em grupo (mais de um gene = mais de uma proteína) onde temos em seu início um promotor e um operon (operador). O operon é uma unidade funcional de DNA que contém agrupamento de genes sobre o controle de um único promotor, como o caso das sequências poligênicas dos procariontes (esse sistema de operon em procariontes será estudado na próxima unidade).

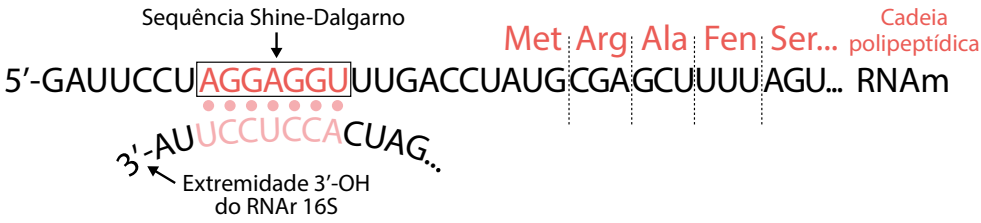


Figura 20 - Sequência de Shine-Dalgarno apresentado na molécula do RNAm / Fonte: Wikimedia Commons (2014, on-line).

Descrição da Imagem: a imagem apresenta a sequência de um RNAm com sua extremidade 5′ linha à esquerda. Próximo à extremidade 5′ (linha) está a sequência Shine-Dalgarno (AGGAGGU), e, em sua parte inferior, o pareamento do RNAr 16 da subunidade menor do ribossomo procarionte. Na metade direita, estão os códons do RNAm, iniciado pelo AUG, seguido de CGA, GCU, UUU e AGU, que correspondem aos aminoácidos Metionina, Arginina, Alanina, Fenilalanina e Serina.

A **iniciação da tradução em eucariontes** é diferente dos procariontes, pois o complexo de iniciação tem sua formação na extremidade 5’ do RNAm, e não em uma sequência Shine-Dalgarno, como em bactérias. Nos organismos eucariontes, o complexo de iniciação percorre o RNAm no sentido 5’→3’ até encontrar o primeiro códon de iniciação AUG (correspondente a um aminoácido metionina) para começar a tradução (Figura 21).

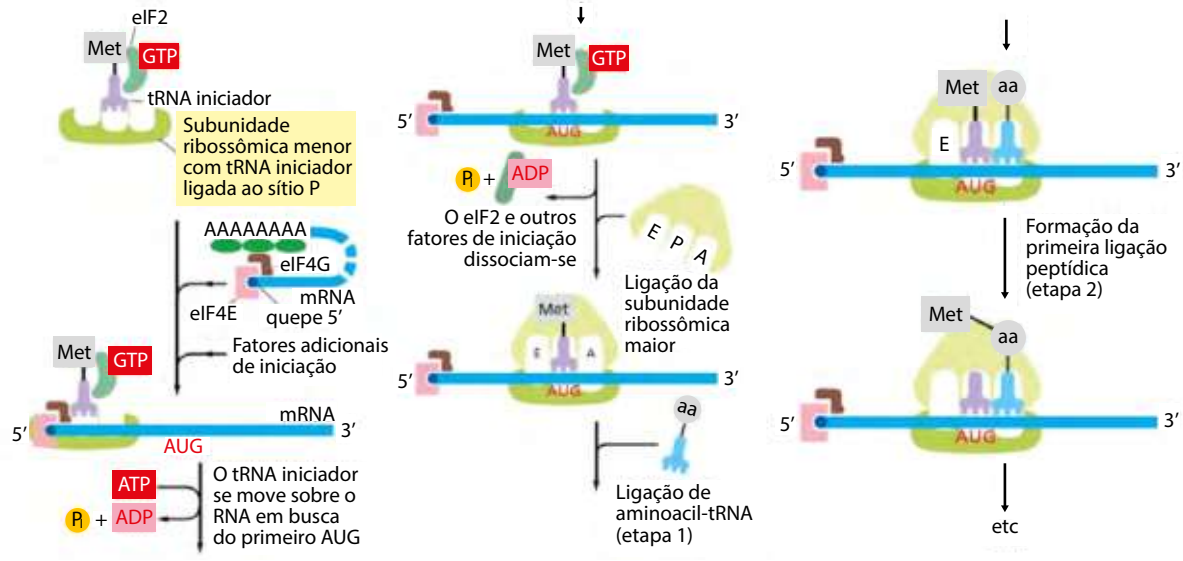


Figura 21 - Iniciação da síntese de proteínas de eucarioto / Fonte: Alberts et al. (2017, p. 348).

Descrição da Imagem: a figura representa o processo de montagem do ribossomo no RNAm eucarioto até encontrar o primeiro AUG que corresponde ao aminoácido metionina. A figura está separada em três quadros, um a esquerda, um no meio e outro à direita. No quadro da esquerda, em sua parte superior, estão em verde uma estrutura oval com três sulcos na parte de cima, na horizontal, que corresponde à subunidade menor do ribossomo, onde também estão conectados fatores de transcrição (proteínas), GTP (energia) e o RNAt conectado à metionina (essa estrutura é semelhante a um pino roxo). Na sequência, na parte de baixo, a estrutura da subunidade menor do ribossomo se conecta na extremidade 5′ (linha) do RNAm. O RNAm está representado por uma barra azul, e a extremidade 5′ está na extremidade esquerda desse RNAm. No quadro do meio, que representa a sequência de acontecimentos, a figura mostra (na parte superior) o complexo da unidade menor do ribossomo deslizando sobre o RNAm até encontrar o primeiro AUG. A partir daí, o RNAt da metionina pareia seu anticódon com o códon AUG, e a subunidade maior do ribossomo (semelhante a um casco de tartaruga verde com 3 sulcos/sítios) se conecta a subunidade menor, alocando o RNAt com metionina no sítio P do ribossomo (sulco do meio da subunidade maior do ribossomos), enquanto isso, outro RNAt com um aminoácido (semelhante a um pino azul) aproxima-se do ribossomos. No terceiro e último quadro à direita, o ribossomo inteiro desliza e lê o próximo códon que sinaliza a entrada de mais um RNAt (pino azul) com o próximo aminoácido no sítio A (sítio da direita de dentro do ribossomo), e assim por diante.

Segundo Snustad e Simmons (2010), a sequência de iniciação ótima em eucariontes é 5'-GCC (A ou G) CC**AUG**G-3', que regulam a eficiência da iniciação em dez vezes ou mais. Estas condições para iniciação da tradução em células eucariontes são conhecidas como **regras de Kozak**. Tanto em organismos procariontes quanto em eucariontes, após a adição do RNAt de metionina ser incorporado ao sítio P do ribossomo, tem início o processo de **alongamento da cadeia polipeptídica**, com deslizamento pelo RNAm em direção à extremidade 3'.

No alongamento, o RNAt entra no sítio A do ribossomo, com especificidade ao códon do RNAm. Essa especificidade se dá devido ao anticódon do RNAt com o códon do RNAm (Figura 18). Esta etapa necessita do fator de alongamento Tu, que contém uma molécula de GTP (energia necessária para a conexão do RNAt ao sítio A, mas que não é clivado até que ocorra a ligação peptídica entre os aminoácidos). Em seguida, ocorre a hidrólise do GTP, que fornece energia para a ligação peptídica entre o grupo amino do aminoácido do RNAt no sítio A e o terminal carboxila da cadeia polipeptídica crescente conectada ao RNAt presente no sítio P. Esse processo desconecta a cadeia crescente do polipeptídio do RNAt do sítio P e a transfere para o RNAt do sítio A, graças à ação da enzima peptidiltranferase.

Na última etapa do alongamento, o RNAt presente no sítio A será deslocado para o sítio P, e o RNAt que estava no sítio P vai para o sítio E, durante o deslocamento do ribossomo na molécula de RNAm no sentido 5' para o 3'. Esse processo de translocação dos RNAt pelos sítios do ribossomo necessita de energia fornecida pelo GTP e de um fator de alongamento G. Estando o sítio A liberado, um novo RNAt específico se conecta ao códon do RNAm, e assim ocorre, sucessivamente, até o final da tradução.

O **término da tradução** ocorre quando o sítio A do ribossomo encontra um dos três códons de terminação (*stop* códon), que são UAA, UGA ou UAG. Os *stop* códons são reconhecidos por fatores de liberação (RF). A finalização do processo está completa quando o ribossomo desacopla do RNAm, após esse processo, as subunidades ribossômicas maior e menor estão prontas para iniciar uma nova tradução (GRIFFTHS *et al.*, 2013).

Agora que aprendemos sobre todo o processo de tradução do RNAm, passaremos para o próximo estudo, que é a compreensão do código genético e síntese das proteínas.

O **código genético** foi decifrado durante os anos de 1960, e é composto de trincas de nucleotídeos encontrados no RNAm tanto de procariontes quanto de eucariontes. Essas trincas são denominadas códons. Como já estudado, anteriormente, nesta unidade, cada códon corresponde a um dos 20 aminoácidos existentes nas cadeias polipeptídicas, e, durante a tradução, cada códon é lido, sequencialmente. Uma das características mais marcantes do código genético é ser redundante, ou seja, 18 dos 20 aminoácidos correspondem a dois ou mais códons, as únicas exceções são os aminoácidos metionina (códon AUG) e triptofano (códon UGG), que correspondem a, apenas, uma trinca de nucleotídeos do RNAm.

Outra característica importante é que o código genético é o mesmo para organismos eucariontes e procariontes, sendo que ambos possuem os mesmos códons de iniciação correspondentes ao aminoácido metionina (AUG), que marca o início da tradução (síntese do polipeptídio/ proteína), e três códons de terminação (UAA, UGA e UAG), que não possuem correspondência com nenhum aminoácido e sinalizam ao ribossomo o final da síntese de proteínas. Na Tabela 2, podemos conferir todos os códons e seus aminoácidos correspondentes.

Segundo nucleotídeo do códon

Primeiro nucleotídeo do códon	U		C		A		G		Terceiro Nucleotídeo do Códon
U	UUU	Fenilalanina (Fen)	UCU	Serina (Ser)	UAU	Tirosina (Tir)	UGU	Cisteína (Cis)	U
	UUC		UCC		UAC		UGC		C
	UUA	Leucina (Leu)	UCA		UAA	Codões de finalização	UGA	Codões de finalização	A
	UUG		UCG		UAG		UGG	Triptofano (Trp)	G
C	CUU	Leucina (Leu)	CCU	Prolina (Pro)	CAU	Histidina (His)	CGU	Arginina (Arg)	U
	CUC		CCC		CAC		CGC		C
	CUA		CCA		CAA	Glutamina (Glu)	CGA		A
	CUG		CCG		CAG		CGG		G
A	AUU	Isoleucina (Iso)	ACU	Treonina (Ter)	AAU	Asparagina (Asn)	AGU	Serina (Ser)	U
	AUC		ACC		AAC		AGC		C
	AUA		ACA		AAA	Lisina (lis)	AGA	Arginina (Arg)	A
	AUG	Metionina (Met) Códon de iniciação	ACG		AAG		AGG		G
G	GUU	Valina (Val)	GCU	Alanina (Ala)	GAU	Ácido aspártico/ Aspartato (Asp)	GGU	Glicina (Gli)	U
	GUC		GCC		GAC		GGC		C
	GUA		GCA		GAA	Ácido glutâmico/ Glutamato (Glu)	GGA		A
	GUG		GCG		GAG		GGG		G

Tabela 2 - Código genético (códons) / Fonte: Moreira (2010b).

Descrição da Imagem: a tabela representa as combinações possíveis dos nucleotídeos presentes nas trincas de nucleotídeos denominados códons. Também apresenta quatro colunas principais com quatro linhas. Dentro de cada uma das linhas, estão quatro combinações de códons. Na primeira linha, todos os códons iniciam com uracila, na segunda linha, todos os códons iniciam com citosina, na terceira linha, todos os códons iniciam com adenina e, na quarta e última linha, todos os códons iniciam com guanina. Cruzando com as linhas, cada uma das colunas representa o segundo nucleotídeo dos códons. Na primeira coluna, todos os códons apresentam a uracila como segundo nucleotídeo, na segunda coluna, todos os códons apresentam citosina como segundo nucleotídeo, todos os códons apresentam adenina como segundo nucleotídeo e, na quarta e última coluna, todos os códons apresentam a guanina como segundo nucleotídeo. Dentro de cada uma das linhas, existem quatro códons alinhados de cima para baixo, sendo que o terceiro nucleotídeo de cada códon finanila com uracila, citosina, adenina e guanina, respectivamente. Os códons e aminoácidos correspondentes de cada coluna e linha são:
- primeira coluna e primeira linha: códons UUU e UUC correspondem à fenilalanina (fen); códons UUA e UUA correspondem à leucina (Leu).
- primeira coluna e segunda linha: códons CUU, CUC, CUA e CUG correspondem ao aminoácido leucina (Leu).
- primeira coluna terceira linha: códons AUU, AUC e AUA correspondem ao aminoácido isoleucina (Ile); códon AUG em destaque em verde corresponde à metionina (met), esse códon corresponde ao códon de iniciação.
- primeira coluna e quarta linha: códons GUU, GUC, GUC e GUG correspondem ao aminoácido valina (Val).
- segunda coluna e primeira linha: códons UCU, UCC, UCA e UCG correspondem ao aminoácido serina (Ser).
- segunda coluna e segunda linha: CCU, CCC, CCA e CCG correspondem ao aminoácido Prolina (Pro).
- segunda coluna e terceira linha: ACU, ACC, ACA e ACG correspondem ao aminoácido treonina (Ter).
- segunda coluna e quarta linha: GCU, GCC, GCA e GCG correspondem ao aminoácido alanina (Ala).
- terceira coluna e primeira linha: códons UAU e UAC correspondem ao aminoácido tirosina (Tir); códons UAA e UAG destacados em vermelho são códons de finalização do processo de tradução proteica.
- terceira coluna e segunda linha: códons CAU e CAC correspondem ao aminoácido histidina (His); e os códons CAA e CAG correspondem ao aminoácido glutamina (Gln).
- terceira coluna e terceira linha: códons AAU e AAC correspondem ao aminoácido asparagina (Asn); e os códons AAA e AAG que correspondem ao aminoácido lisina (Lis).
- terceira coluna e quarta linha: códons GAU e GAC correspondem ao aminoácido ácido aspártico (Asp); e os códons GAA e GAG correspondem ao aminoácido ácido glutâmico (Glu).

- quarta coluna e primeira linha: códons UGU e UGC correspondem ao aminoácido cisteína (Cis); o códon destacada em vermelho UGA é um códon de finalização que corresponde ao final da tradução proteica; e o códon UGG corresponde ao aminoácido triptofano (Trp).
- quarta coluna e segunda linha: códons GCU, CGC, CGA e CGG correspondem ao aminoácido arginina (Arg).
- quarta coluna e terceira linha: códons AGU e AGC correspondem ao aminoácido serina (Ser); e os códons AGA e AGG correspondem ao aminoácido Arginina (Arg).
- quarta coluna e quarta linha: códons GGU, GGC, GGA e GGG correspondem ao aminoácido glicina (Gli).

Como já estudamos, um RNAm é expresso (transcrito) de um gene. Esse RNAm é detentor do código genético. Na tradução desse código genético, o ribossomo só iniciará a síntese proteica quando encontrar o primeiro códon de iniciação que é o AUG, correspondente ao aminoácido metionina, portanto, o primeiro da cadeia polipeptídica, na sequência os outros peptídeos são trazidos pelo RNAt e conectados uns aos outros. Mesmo que haja vários nucleotídeos antes do códon de iniciação, estes não são traduzidos. A seguir temos uma figura que resumirá todo o processo de transcrição e tradução estudado até aqui (Figura 22).

Até aqui, estudamos sobre o DNA e sua expressão gênica. Ele é único em cada indivíduo, exceto em gêmeos idênticos, que compartilham esta característica desde sua concepção. Já que o DNA é único e passado de geração em geração, será que a expressão gênica de pais gênios será também expressa em seus filhos, ou seja, serão super gênios? Ou será que há muito mais coisas que atuam no processo de inteligência e desenvolvimento do que os genes e seus produtos? Ficou curioso em saber a resposta? Então, ouça nosso Podcast para ampliar seus conhecimentos sobre genética e, também, despertar curiosidades sobre o tema.



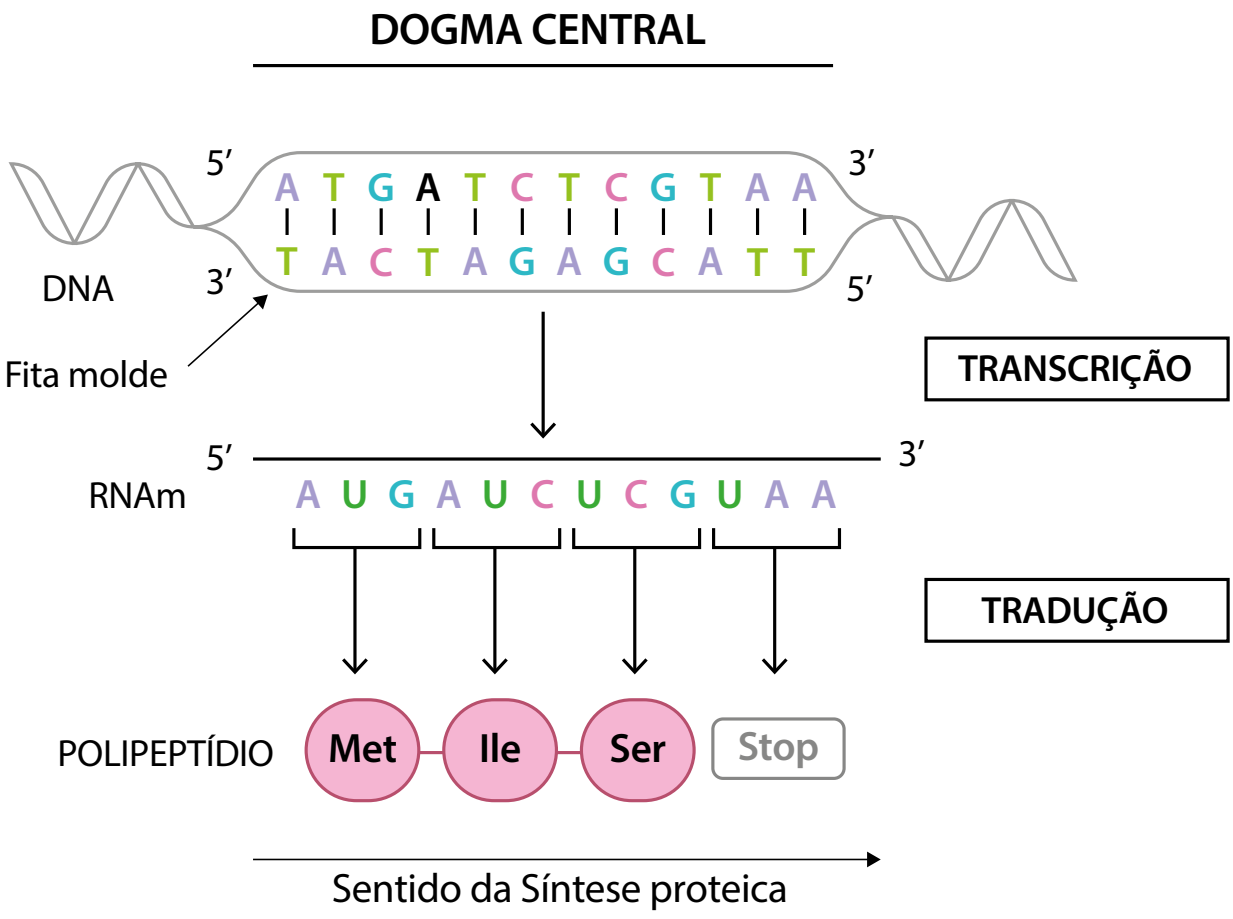


Figura 22 - Transcrição e tradução do RNAm / Fonte: adaptada de Wikimedia Commons (2018, on-line).

Descrição da Imagem: a imagem mostra o dogma central da biologia molecular, que é a transcrição e tradução do RNAm. Na parte superior, há uma dupla fita de DNA na horizontal com suas extremidades torcidas, enquanto que, na parte central, as fitas estão abertas com seus respectivos nucleotídeos à mostra. A fita inferior da dupla fita do DNA é a fita molde para a transcrição do RNAm. Logo abaixo, está a sequência do RNAm transcrito que é 5′-AUG AUC UCG UAA – 3′, sequencialmente abaixo, está a tradução do RNAm com os aminoácidos correspondentes à sequência anterior, sendo estes: Metionina, Isoleucina e Serina (representados na figura como três círculos rosas, ligados entre si por uma linha), e, por último, o stop códon (representado por um retângulo com a palavra STOP no seu interior). Observação: o professor realizou adaptações na imagem. As adaptações foram a adição da seta e a escrita Sentido de síntese proteica, Fita molde e sua seta, e todos os 5′ e 3′.





Você já deve ter pensado como o homem, em poucos anos, foi capaz de realizar muitos avanços em relação a doenças e aos problemas genéticos humanos. Pois bem, em um filme de ficção científica de 1997, em um futuro que permite os seres humanos serem criados, geneticamente, em laboratório, aqueles que são concebidos de forma natural são denominados **inválidos** e não são dignos de destaque na sociedade, porém, nesta trama, Vincent Freeman (Ethan Hawke), um **inválido**, consegue um lugar de destaque em uma corporação, escondendo sua verdadeira origem. Mas um misterioso caso de assassinato pode expor seu passado.

Ficou interessado em saber sobre essa trama que envolve biotecnologia, romance e muita emoção? Então, assista GATTACA- Experiência genética.

Estudos sobre a replicação do DNA e expressão gênica são importantes para o profissional de saúde, tanto os processos que envolvem os procariontes causadores ou não de doenças, que podem ser transmitidas de inúmeras formas, quanto nos eucariontes, que também podem ser causadores de doenças. Mas, o mais importante é conhecer sobre o que determina a produção de substâncias proteicas no organismo são os genes. Este conhecimento é aplicado em muitos casos, como a falta de produção de determinada proteína no corpo humano pode estar relacionada com alterações na sequência do DNA, conhecidas como mutações, e como estas deficiências proteicas causadas por problemas genéticos podem ser suplementadas com alimentação e tratamentos.

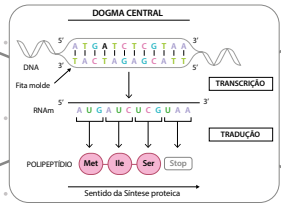
Na próxima unidade, trataremos das mutações de DNA e dos sistemas de reparo, uma complementação dos nossos estudos sobre o dogma central da biologia estudados até aqui.

Chegamos ao final de mais uma unidade, e chegou a hora de avaliar seus conhecimentos. Para isso, preencha o Mapa a seguir sem voltar nos estudos da unidade, utilize apenas os conhecimentos adquiridos. Esse Mapa apresenta o básico que se deve conhecer sobre a replicação do DNA e a transcrição e a tradução do RNAm. Portanto, mãos à obra e boa reflexão.

O que é um gene?

Enzima que atua na replicação do DNA. Tipo de replicação do DNA e quais bases pareiam em quais bases

Etapas do Dogma Central da Biologia Molecular em procariontes e eucariontes



Etapas de processamento de pré-RNA em eucariontes

Pontos que consegui aprender	Pontos que precisam ser revistos

MAPA MENTAL

1. A replicação do DNA ocorre na fase S do ciclo celular, e este processo é necessário para que haja a divisão celular (mitose ou meiose) em que ocorre a separação das cópias do material genético (cromátides-irmãs). No caso da mitose, a cada novo ciclo, esse processo se repete com a replicação do DNA e posterior separação das cópias na divisão da célula. Todos estes mecanismos desenvolvidos pelas células, durante a evolução dos seres vivos, permite a transmissão das características hereditárias ao longo das gerações.

   Sobre a duplicação da molécula de DNA, proposta por Watson e Crick, podemos afirmar que sua replicação é:

   a) Conservativa, em que as duas fitas de DNA utilizadas como molde permanecem unidas, após a replicação, e as fitas novas se unem entre elas, dando origem ao DNA replicado.
   b) Conservativa, em que cada uma das fitas de DNA é utilizada como molde para a síntese da nova fita, e cada novo DNA possui uma fita antiga e uma fita nova.
   c) Semiconservativa, em que as duas fitas de DNA utilizadas como molde permanecem unidas, após a replicação, e as fitas novas se unem entre elas, dando origem ao DNA replicado.
   d) Semiconservativa, em que cada uma das fitas de DNA é utilizada como molde para a síntese da nova fita, e cada novo DNA possui uma fita antiga e uma fita nova.
   e) Não conservativa, pois, ao replicar a fita de DNA, a fita molde é substituída por uma nova fita, sendo assim, as duas moléculas replicadas de DNA possuem as duas fitas, recém-sintetizada cada uma delas.

2. O RNAm é o transcrito do gene encontrado no DNA. Em procariontes, após a transcrição, a tradução pode ocorrer, instantaneamente, porém, em eucariontes, antes do pré-RNAm se tornar um RNAm funcional, ocorrem processamentos, que o deixarão prontos para a tradução.

   Associe os eventos desse processamento do pré-RNA a seguir:

   (1) CAP

   (2) *Splicing*

   (3) *Splicing alternativo*

   (4) Poliadenilação

   ( ) Adição sequencial de A (adenina), na extremidade 3' do RNAm.

   ( ) Adição da 7-metilguanosina, na extremidade 5' do RNAm.

   ( ) Retirada dos íntrons e permanência dos éxons no RNAm.

   ( ) Retirada dos íntrons e de alguns éxons, formando diferentes RNAm.

   Agora, assinale a alternativa com a sequência correta de associações.

   a) 1, 2, 3, 4.

   b) 1, 4, 3, 2.

   c) 2, 4, 1, 3.

   d) 4, 3, 2, 1.

   e) 4, 1, 2, 3.

3. O RNAm possui trincas de nucleotídeos denominadas códons, que são correspondentes a 20 diferentes tipos de aminoácidos. A tradução desse RNAm sempre inicia no primeiro AUG, correspondente à metionina, e termina no último códon, que é sempre um *stop* códon. Portanto, se eu tenho, na região codante, no RNAm 1 com 90 nucleotídeos e RNAm 2 com 3.000 nucleotídeos, quantos códons terá cada um desses RNAm, e quantos aminoácidos terá cada uma das proteínas sintetizadas, respectivamente?

   a) RNAm 1 = 30 códons e 30 aminoácidos na proteína. RNAm 2 = 1.000 códons e 1.000 aminoácidos na proteína.

   b) RNAm 1 = 30 códons e 29 aminoácidos na proteína. RNAm 2 = 1.000 códons e 999 aminoácidos na proteína.

   c) RNAm 1 = 29 códons e 29 aminoácidos na proteína. RNAm 2 = 999 códons e 999 aminoácidos na proteína.

   d) RNAm 1 = 90 códons e 90 aminoácidos na proteína. RNAm 2 = 3.000 códons e 3.000 aminoácidos na proteína.

   e) RNAm 1 = 90 códons e 30 aminoácidos na proteína. RNAm 2 = 3.000 códons e 1.000 aminoácidos na proteína.

4. O DNA possui uma dupla fita de DNA cujos nucleotídeos são complementares uns aos outros. Da mesma forma, os códons do RNAm são complementares às bases nitrogenadas do gene (DNA) e, também, ao anticódon dos RNAt. Sabendo disso, complete o quadro a seguir e descubra as sequências do DNA, RNAm e anticódon do RNAt, além de encontrar os aminoácidos que deverão estar na última linha da tabela. Para conseguir decifrar o código genético do RNAm, utilize a tabela de código genético a seguir.

	C							**C**					Dupla hélice de DNA
3'							**T**		**A**				
		C	**A**										RNAm (transcrito)
3'										**G**	**C**	**A**	Anticódon do RNAt
				Trp									Aminoácidos incorporados à proteína

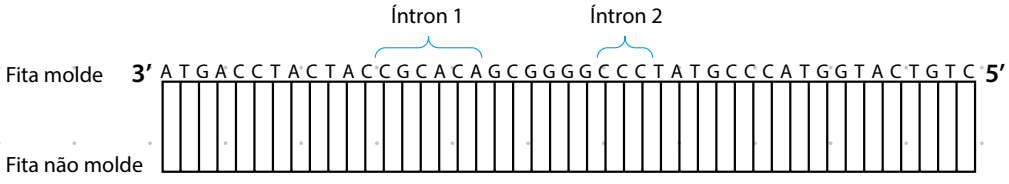
Segundo nucleotídeo do códon

Primeiro nucleotídeo do códon	U		C		A		G		Terceiro Nucleotídeo do Códon
U	UUU	Fenilalanina (Fen)	UCU	Serina (Ser)	UAU	Tirosina (Tir)	UGU	Cisteína (Cis)	U
	UUC		UCC		UAC		UGC		C
	UUA	Leucina (Leu)	UCA		UAA	Codões de finalização	UGA	Codões de finalização	A
	UUG		UCG		UAG		UGG	Triptofano (Trp)	G
C	CUU	Leucina (Leu)	CCU	Prolina (Pro)	CAU	Codões de finalização	CGU	Arginina (Arg)	U
	CUC		CCC		CAC		CGC		C
	CUA		CCA		CAA	Glutamina (Glu)	CGA		A
	CUG		CCG		CAG		CGG		G
A	AUU	Isoleucina (Iso)	AUU	Treonina (Ter)	AAU	Asparagina (Asn)	AGU	Serina (Ser)	U
	AUC		AUC		AAC		AGC		C
	AUA		AUA		AAA	Lisina (lis)	AGA	Arginina (Arg)	A
	AUG	Metionina (Met) Códon de iniciação	ACG		AAG		AGG		G
G	GUU	Valina (Val)	GCU	Alanina (Ala)	GAU	Ácido aspártico/ Aspartato (Asp)	GGU	Glicina (Gli)	U
	GUC		GCC		GAC		GGC		C
	GUA		GCA		GAA	Ácido glutâmico/ Glutamato (Glu)	GGA		A
	GUG		GCG		GAG		GGG		G

Fonte: Moreira (2010b).

Descrição da Imagem: a tabela representa as combinações possíveis dos nucleotídeos presentes nas trincas de nucleotídeos denominados códons. Também apresenta quatro colunas principais com quatro linhas. Dentro de cada uma das linhas, estão quatro combinações de códons. Na primeira linha, todos os códons iniciam com uracila, na segunda linha, todos os códons iniciam com citosina, na terceira linha, todos os códons iniciam com adenina e, na quarta e última linha, todos os códons iniciam com guanina. Cruzando com as linhas, cada uma das colunas representa o segundo nucleotídeo dos códons. Na primeira coluna, todos os códons apresentam a uracila como segundo nucleotídeo, na segunda coluna, todos os códons apresentam citosina como segundo nucleotídeo, todos os códons apresentam adenina como segundo nucleotídeo e, na quarta e última coluna, todos os códons apresentam a guanina como segundo nucleotídeo. Dentro de cada uma das linhas, existem quatro códons alinhados de cima para baixo, sendo que o terceiro nucleotídeo de cada códon finanila com uracila, citosina, adenina e guanina, respectivamente. Os códons e aminoácidos correspondentes de cada coluna e linha são:
- primeira coluna e primeira linha: códons UUU e UUC correspondem à fenilalanina (fen); códons UUA e UUA correspondem à leucina (Leu).
- primeira coluna e segunda linha: códons CUU, CUC, CUA e CUG correspondem ao aminoácido leucina (Leu).
- primeira coluna terceira linha: códons AUU, AUC e AUA correspondem ao aminoácido isoleucina (Ile); códon AUG em destaque em verde corresponde à metionina (met), esse códon corresponde ao códon de iniciação.
- primeira coluna e quarta linha: códons GUU, GUC, GUC e GUG correspondem ao aminoácido valina (Val).
- segunda coluna e primeira linha: códons UCU, UCC, UCA e UCG correspondem ao aminoácido serina (Ser).
- segunda coluna e segunda linha: CCU, CCC, CCA e CCG correspondem ao aminoácido Prolina (Pro).
- segunda coluna e terceira linha: ACU, ACC, ACA e ACG correspondem ao aminoácido treonina (Ter).
- segunda coluna e quarta linha: GCU, GCC, GCA e GCG correspondem ao aminoácido alanina (Ala).
- terceira coluna e primeira linha: códons UAU e UAC correspondem ao aminoácido tirosina (Tir); códons UAA e UAG destacados em vermelho são códons de finalização do processo de tradução proteica.
- terceira coluna e segunda linha: códons CAU e CAC correspondem ao aminoácido histidina (His); e os códons CAA e CAG correspondem ao aminoácido glutamina (Gln).
- terceira coluna e terceira linha: códons AAU e AAC correspondem ao aminoácido asparagina (Asn); e os códons AAA e AAG que correspondem ao aminoácido lisina (Lis).
- terceira coluna e quarta linha: códons GAU e GAC correspondem ao aminoácido ácido aspártico (Asp); e os códons GAA e GAG correspondem ao aminoácido ácido glutâmico (Glu).
- quarta coluna e primeira linha: códons UGU e UGC correspondem ao aminoácido cisteína (Cis); o códon destacada em vermelho UGA é um códon de finalização que corresponde ao final da tradução proteica; e o códon UGG corresponde ao aminoácido triptofano (Trp).
- quarta coluna e segunda linha: códons GCU, CGC, CGA e CGG correspondem ao aminoácido arginina (Arg).
- quarta coluna e terceira linha: códons AGU e AGC correspondem ao aminoácido serina (Ser); e os códons AGA e AGG correspondem ao aminoácido Arginina (Arg).
- quarta coluna e quarta linha: códons GGU, GGC, GGA e GGG correspondem ao aminoácido glicina (Gli).

5. O RNAm, assim como outros RNA, é transcrito a partir de sequências nucleotídicas do DNA denominadas gene. Em organismos eucariontes, o transcrito primário é um pré-RNAm, que precisa passar pelo *scplicing* (retirada de íntrons e permanência de éxons) para que possa ser funcional e traduzir uma proteína. A seguir há uma sequência de DNA (gene) que representa um gene, porém a fita não está completa. Analise a sequência de DNA, complemente a fita não molde e realize a transcrição e a tradução do RNAm. Não se esqueça do *splicing*. Ao final, descreva a sequência correta da proteína (utilize a tabela do código genético do exercício anterior).



Descrição da Imagem: a imagem representa uma molécula de DNA semelhante a uma escada na horizontal. Nesta sequência, a parte inferior do DNA (escada) corresponde à fita não molde do DNA, e a fita superior (da escada) corresponde à fita molde do DNA. Na fita molde, a extremidade esquerda é a 3', e a extremidade direita é a 5'. Da extremidade 3' (esquerda) para a 5' (direita) existe a seguinte sequência de nucleotídeos com dois íntrons: ATGACCTACTAC - íntron 1 CGCACA - GCGGGG - intron 2 CCC - TATGCCCATGGTACTGTC.

MEU ESPAÇO

4 Regulação Gênica, Mutação e Reparo de DNA

Dr. Leandro Ranucci Silva

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, você terá a oportunidade de aprender sobre o processo molecular de duplicação do DNA, compreenderá como ocorre a dinâmica da expressão gênica no ser humano e como alterações na molécula de DNA podem causar, ou não, impactos na síntese de RNAm e proteínas.

Desde nossa infância, assistimos a filmes de monstros gerados por acidentes radioativos ou de mutantes super-heróis, que possuem mutações em seu DNA, mas alguma vez você buscou entender de onde são tiradas estas associações de alterações genéticas com seres superpoderosos? Pensemos em uma situação em que ocorra alteração em uma base nitrogenada de um gene: Será que é possível gerar alterações capazes de causar problemas à saúde humana, ou, até, trazer benefícios ao indivíduo?

Agora, pense em uma realidade profissional em que poderá trabalhar com pessoas que possuam doenças causadas por estas mutações genéticas, como o câncer, ou mesmo uma intolerância à lactose congênita. Você saberia explicar qual a relação entre elas?

Mutações de DNA acontecem por vários motivos, como por agentes físicos, químicos e até por infecção viral, como por HPV (papilomavírus humano) e vírus de hepatite B (HBV) e vírus de hepatite C (HCV). Alterações de DNA ocorrem, também, durante a duplicação do genoma na fase S do ciclo celular, levando ao aparecimento de problemas genéticos, que podem ser congênitos ou adquiridos durante a vida. Para tentar sanar estes erros, nosso organismo possui mecanismos de reparo que tentam corrigir a sequência errada de DNA para evitar que problemas, como as neoplasias, apareçam.

Em uma situação em que você está realizando estágio obrigatório em Nutrição em uma clínica e recebe uma criança com intolerância congênita à lactose, você, como futuro profissional de nutrição, sabe os procedimentos alimentares e nutricionais a serem tomados perante o caso e que deverão ser passados ao paciente. Porém, ao se deparar com esse caso de intolerância congênita à lactose, os cuidados fazem parte apenas do tratamento para uma vida melhor, não haverá cura nem regressão da condição da criança.

Por ser um estagiário, ao final de seu estágio obrigatório, deverá passar a seu professor orientador relatório de cada um dos casos, relatando as condições dos pacientes atendidos. No entanto você fica com dúvidas ao relatar os motivos de uma condição congênita e decide realizar pesquisas em busca de esclarecimentos sobre a condição do paciente para relatar em seu trabalho final. Assim, quais as prováveis causas da intolerância congênita à lactose encontradas em seus estudos e como seria relatado este caso em seu relatório final de estágio obrigatório?

Bom, para auxiliar no relato do caso em seu relatório final de estágio obrigatório, pesquise em artigos científicos sobre intolerância congênita à lactose ou, ainda, mutações de DNA relacionadas com intolerância à lactose. Além de artigos científicos, você poderá realizar pesquisas em livros e sites confiáveis.

Após a pesquisa realize anotações no seu Diário de Bordo sobre como a mutação de DNA pode levar à inativação do gene promotor da enzima lactase, e responda às seguintes questões:

- O que pode gerar uma mutação de DNA?
- O que acontece no DNA para que ocorra a inativação do gene da lactase, que leva à intolerância à lactose congênita?
- Qual a diferença, no âmbito genético, entre a intolerância à lactose congênita e primária adulta?

DIÁRIO DE BORDO

Na unidade anterior, vimos como ocorre a transcrição dos genes em RNA, nos organismos eucariontes e procariontes. Mas você parou para pensar em que todas as células do organismo possuem o mesmo DNA? E como que o organismo regula a expressão gênica? E em que local será expresso determinado gene? Pois bem, mecanismos de estímulos entre as células, que se encontram no entorno uma da outra, assim como sinais químicos e hormonais, comandarão esse processo. Porém, se pensarmos em um mecanismo genético molecular, quais e como as estruturas atuam na **regulação gênica**?

A regulação gênica determinará quais genes serão expressos (transcritos). Assim como existem mecanismos regulatórios transcricionais do gene, ocorrem regulação durante o processamento do transcrito primário (pré-RNAm ou hnRNAm) e, também, na exportação desse RNAm para o citosol celular. Ainda, mesmo após o RNAm estar pronto para a síntese proteica, existem mecanismos de regulação da tradução.

Segundo Griffthis *et al.* (2013), as células precisam de mecanismos regulatórios de expressão gênica e, para isso, devem cumprir dois critérios:

1º- Capacidade de reconhecer as condições e as variantes ambientais, nas quais devem reprimir ou ativar transcrição de genes relevantes.
2º- Capacidade de ligar e desligar, como se fosse um interruptor, a transcrição de grupos gênicos ou de cada gene específico.

A transcrição do gene consiste na interação DNA-proteína, como ocorre no início da transcrição, em que a enzima RNA-polimerase se conecta à região promotora do gene e sintetiza a fita de RNA, por meio das bases nitrogenadas complementares (DE ROBERTIS; HIB, 2012).

Antes de estudarmos os mecanismos de regulação gênica dos eucariontes, onde nós, seres humanos nos enquadramos, entenderemos os mecanismos que atuam em uma célula procarionte (bactéria), organismos em que os primeiros estudos relacionados à regulação de genes foram realizados.

As bactérias são organismos heterótrofos, ou seja, utilizam os nutrientes encontrados no meio externo, sendo alguns deles os açúcares, os nucleotídeos e os aminoácidos. Estes microrganismos também podem sintetizar compostos, como enzimas, para seu metabolismo, no entanto tanto para a absorção do meio externo quanto para a síntese interna, ocorre o gasto de energia, por isso, essas enzimas são produzidas apenas quando necessárias. Os mecanismos reguladores ativam (ligam) a transcrição de genes necessários em determinado momento e desativam (reprimem) a transcrição do gene quando não há necessidade de síntese de determinada enzima (GRIFFTHIS *et al.*, 2013).

Um mecanismo de interação DNA-proteínas determina se a transcrição ativada pelo promotor ocorrerá. As regiões de segmentos de DNA, próximas aos promotores, servem como sítios de ligação de proteínas reguladoras sequência-específica denominadas **ativadores** e **repressores**, sendo que, em bactérias, a maioria dos repressores são denominados **operador**. As proteínas ativadoras realizam a regulação positiva, conectando-se em sítios-alvo do DNA e auxiliando no direcionamento da RNA polimerase, como pré-requisito para a transcrição. Ao contrário, em outros genes, uma proteína repressora deve ser impedida de se conectar no sítio-alvo para que a transcrição inicie (o que impediria a ligação da RNA-polimerase), a este caso denomina-se regulação negativa, pois a ausência do repressor ligado permite o início da transcrição (Figura 1).

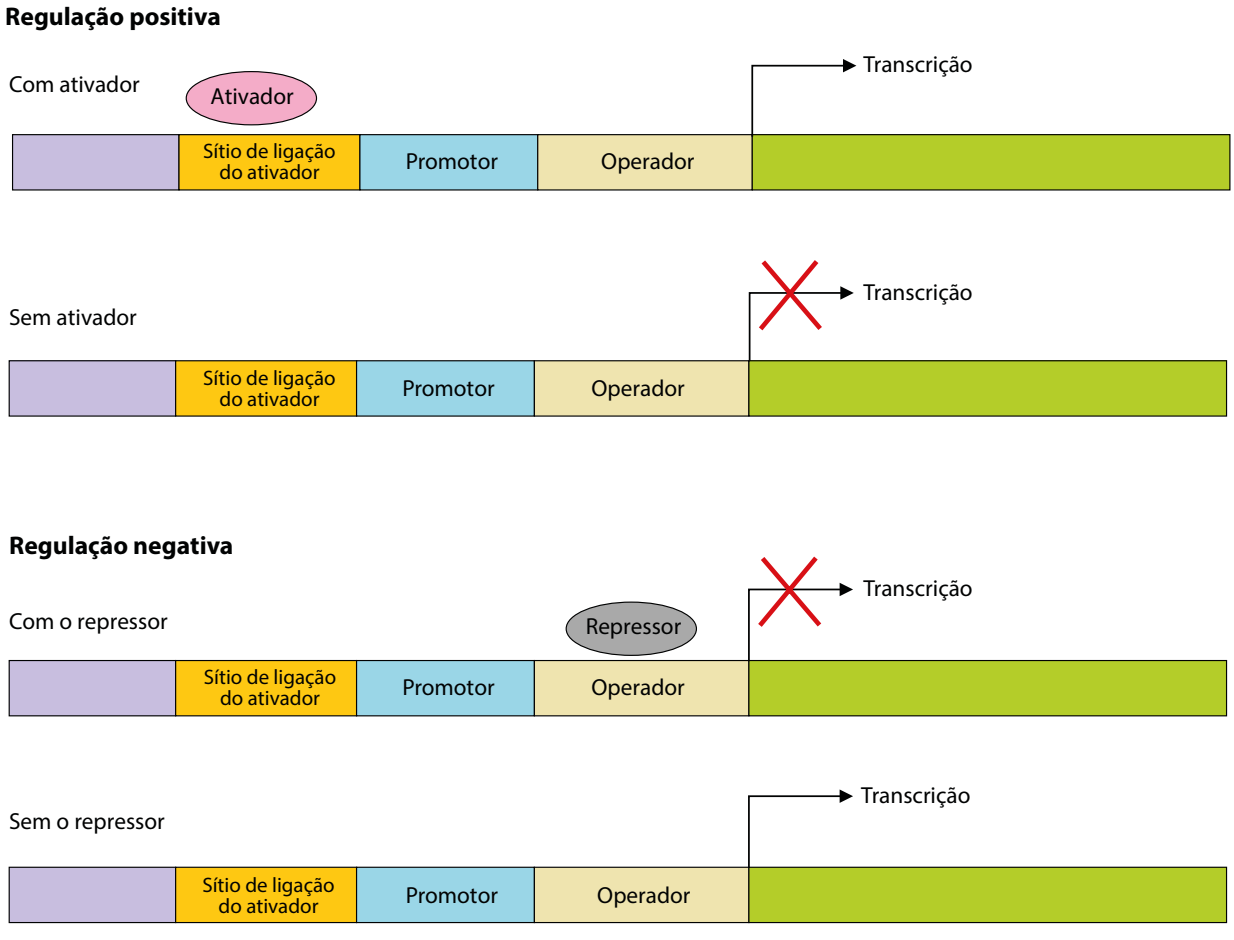


Figura 1- Ligação de proteínas reguladoras de transcrição / Fonte: adaptada de Griffthis et al. (2013).

Descrição da Imagem: a imagem mostra um DNA representado por uma barra horizontal, em que há sessões com cores distintas, sendo a primeira seção da esquerda para a direita na cor lilás que, representando uma parte do DNA anterior ao gene, a segunda seção é amarela e representa o sítio de ligação do ativador, a terceira seção é o promotor onde a RNA polimerase se conecta para a síntese de RNA, a quarta seção é bege e representa o operador que é o local de ligação do repressor, e a quinta e última seção está em verde, representando a região de transcrição do RNA. Essa barra se repete quatro vezes, uma abaixo da outra, em que a primeira de cima apresenta o ativador (proteína ativadora) ligada ao sítio de ligação do ativador, permitindo a RNA polimerase de realizar a transcrição. Já na barra inferior (segunda barra), não existe a presença do ativador, não ocorrendo a transcrição. Na terceira barra, existe a presença do repressor ligado ao operador, impedindo a ação da RNA polimerase, portanto, não há transcrição. Enquanto na última barra não há a presença do repressor, portanto, ocorre a ligação da RNA polimerase e a transcrição.

Em alguns reguladores, a ligação ao DNA é realizada com a interação de dois sítios, um é o domínio de ligação ao DNA, e o outro é o sítio alostérico. No segundo, ocorre a interação com moléculas denominadas efetores alostéricos. Na Figura 2, pode-se verificar que a proteína reguladora possui os sítios de ligação ao DNA e o sítio alostérico. Para que o regulador se ligue ao DNA é necessária a conexão do efetor, este processo altera a estrutura tridimensional do regulador, fazendo com que se conecte ao DNA. Ainda, na mesma figura, pode-se observar que o repressor está conectado ao operador, porém, ao ocorrer a ligação do efetor, ocorre a alteração tridimensional do repressor, que desconecta do operador e deixa o caminho livre para a transcrição.

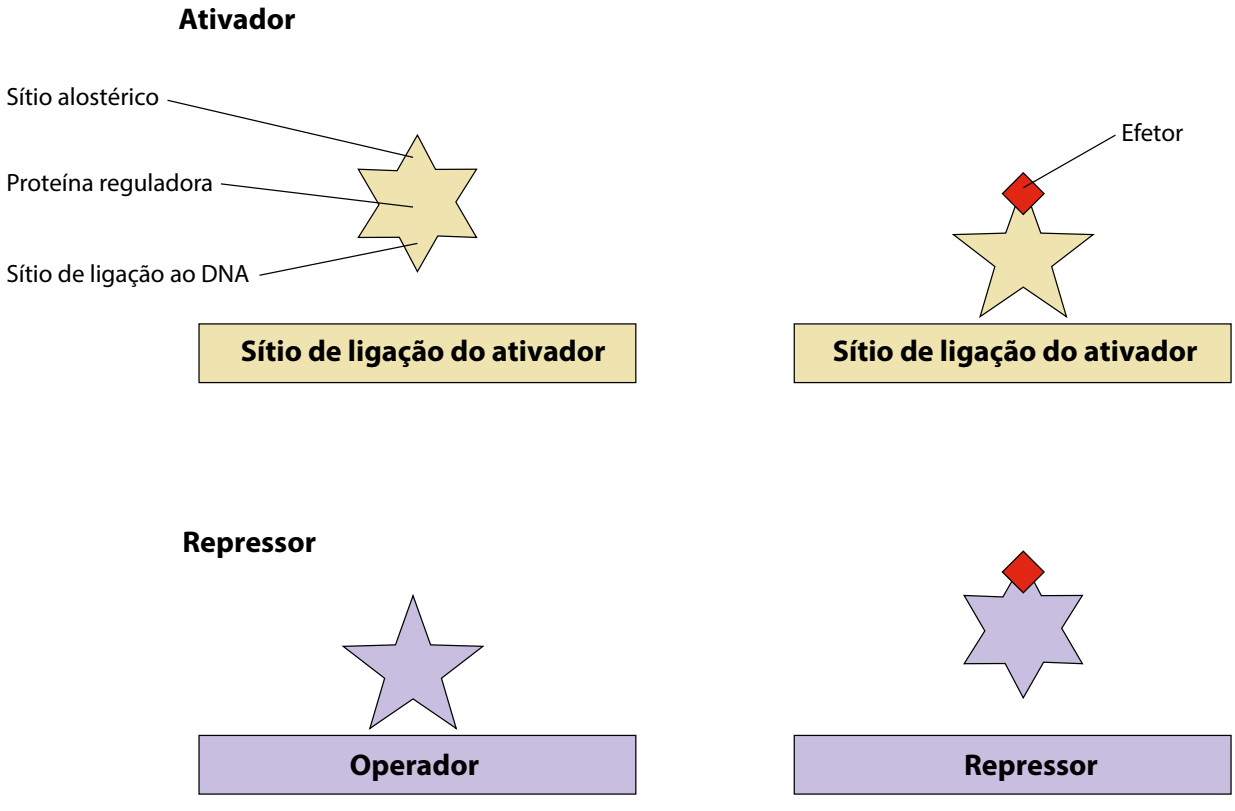


Figura 2 - Alteração de atividades de ligação de ativadores e repressores ao DNA pelos efetores alostéricos / Fonte: o professor.

Descrição da Imagem: a imagem representa a ligação do ativador e repressor na região do sítio de ligação do ativador e do operador, respectivamente. Na primeira imagem, a barra de DNA do sítio de ligação do ativador está na cor bege, em que a proteína reguladora (ativador) é uma estrela de seis pontas na cor amarela. Essa proteína aproxima-se do sítio de ligação do ativador, no entanto, na segunda imagem, para ocorrer a conexão ativador-DNA, é necessária a ligação de um efetor, representado por um pequeno losango vermelho, no sítio alostérico do ativador. Essa ligação modifica a estrutura do regulador, e esse se conectar ao DNA.
Na figura inferior, mostra a ligação do repressor ao operador. O repressor está em formato de uma estrela de cinco pontas na cor violeta e o operador como uma barra lilás. No início (a esquerda) mostra o repressor ligado ao operador, impedindo a transcrição. Para que o repressor possa liberar o operador, é necessário a ligação de um efetor em seu sítio alostérico, que altera sua estrutura, fazendo com que ele libere o DNA.

Um exemplo de regulação gênica é o mecanismo de controle transcricional proporcionado pelo gene das enzimas que atuam quando a bactéria *Escherichia coli* utiliza a lactose como substrato no seu metabolismo. O aproveitamento e entrada da lactose na célula de *E. coli* ocorre com a ação de três enzimas, a β- galactosidase, a permease e a transacetilase. Essas enzimas são codificadas em uma sequência gênica denominada de **operon *lac*** (Figura 3).

O **operon** é um conjunto de genes relacionados e transcritos por um único promotor e operador. Outras sequências também podem transcrever um gene inibidor, que codifica um repressor. Os genes das enzimas do operon se encontram no segmento codificador e são transcritos em apenas um único RNAm, que é denominado de RNA policistônico (poligênico) (DE ROBERTIS; HIB, 2012). Esse mecanismo é comum em bactérias e é muito raro em eucariontes.



Os operons, portanto, permitem à célula a expressão de conjuntos de genes em que os produtos são necessários, simultaneamente (KHAN Academy, [2021a]. on-line).

Retornando ao operon *lac*, nele existe a região promotora (P*lac*), o operador, e as sequências gênicas *lac*Z, *lac*Y e *lac*A, que codificam as enzimas β-galactosidase, permease e transacelitalase, respectivamente, ainda temos o gene do indutor (Pi), que antecede todo o operon. Além dessas sequências, existe o gene que codifica o repressor (*Loci*), que não pertence à sequência operon, mas que antecede a esta (Figura 3).

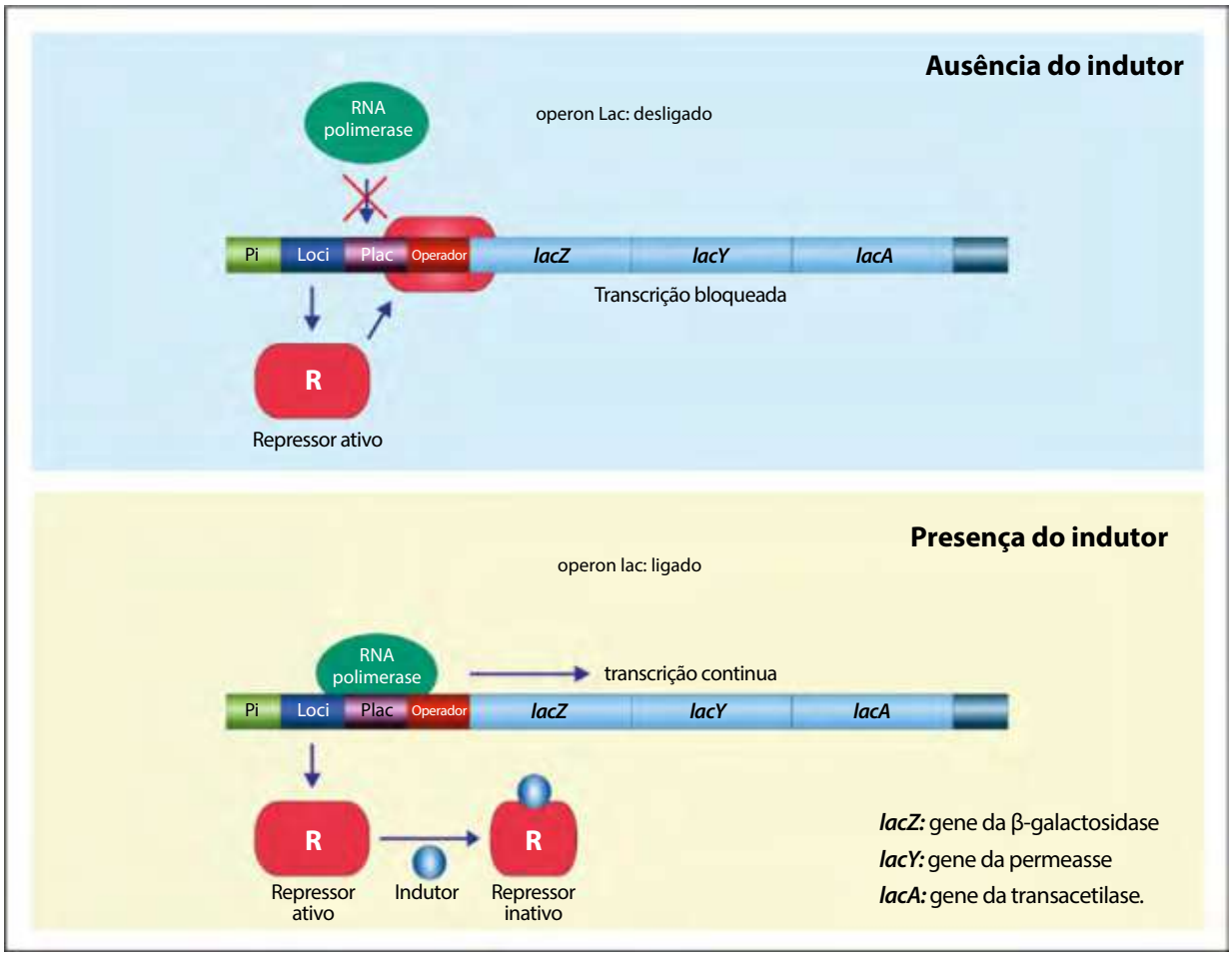


Figura 3 - Sequência do operon lac

Descrição da Imagem: a imagem apresenta um operon lac. Na parte superior, temos a sequência de DNA representada por uma barra dívida por sessões. Da esquerda para a direita, temos a primeira seção em verde, que é uma sequência do gene do indutor, a segunda seção é do Loci, em azul, que é o gene de síntese do repressor, a terceira seção em roxo é o promotor, onde a RNA polimerase se liga, a quarta seção é o operador (local de ligação do repressor), e as três próximas sessões estão em azul claro, representando os genes lacZ, lacY e lacA, que correspondem à transcrição e à tradução das enzimas β-galactosidase, permease e transacetilase, respectivamente. Essa barra de operon se repete duas vezes. O operon superior mostra o repressor, uma estrutura retangular vermelha, conectada ao operador, impedindo a ligação do RNA polimerase (bola oval azul) de se conectar ao promotor. Já o operon inferior, mostra o indutor (bolinha azul), ligado ao repressor, impedindo-o de se ligar ao operador, sendo assim, a RNA polimerase consegue se conectar ao promotor e iniciar a síntese do RNA policistrônico.

Na ausência da lactose, o repressor *lac* liga-se ao operador, impedindo a transcrição dos genes do operon. No entanto, para que ocorra a liberação do operador pelo repressor *lac*, é necessário um indutor, que é uma molécula que se liga ao repressor. No operon *lac,* o indutor é a alolactose, um metabólito da lactose. Quando o indutor se conecta ao repressor, este muda sua conformação e libera o operador, permitindo a ligação da RNA polimerase e a transcrição dos genes *lac*Z, *lac*Y e *lac*A (Figura 3).

Além do controle negativo exercido pelo repressor *lac*, o operon *lac*, está sujeito a um controle positivo por parte do cAMP (adenosina monofosfato cíclico). Esta molécula participa da transcrição dos operons e, em *E. coli,* possui uma proteína receptora denominada CAP (do inglês, *catabolite activator protein*). O complexo cAMP-CAP se une ao promotor e induz ligação do RNA polimerase,

também no promotor. Se houver presença de glicose e lactose, o operon *lac* não é induzido até que toda a glicose seja metabolizada, pois, quando há a presença da glicose, ocorre menor produção do cAMP. Esse processo ocorre na *E. coli,* que parasita o intestino humano, e, na presença de glicose e lactose, utilizará somente a primeira (DE ROBERTIS E HIB, 2012).

Outros operons são encontrados nas bactérias, como o operon *ara* (do açúcar arabinose) e o operon *Trp* (do aminoácido triptofano). O operon *ara* consiste na presença de três genes estruturais *ara*B, *ara*A e *ara*D, que codificam enzimas responsáveis pela metabolização do açúcar arabinose. A transcrição no operon *ara*, inicia-se com a ativação do *ara*I (iniciador), detentor de um sítio de ligação de uma proteína ativadora, que é codificada pelo gene *ara*C (C). Quando a proteína ativadora se liga à arabinose presente na célula, esta se conecta ao sítio iniciador, ajudando a RNA-polimerase se ligar ao promotor. Assim como no operon *lac*, o sistema de repressão CAP-cAMP, também atua impedindo a expressão do operon *ara* quando está presente a glicose (GRIFFTHS *et al.,* 2013).

Quando ocorre a presença da arabinose, o complexo CAP-cAMP e o complexo proteico AraC-arabinose ligam-se ao *ara*I (I) para que a RNA-polimerase se ligue ao promotor e inicie a transcrição do operon *ara*. Quando há ausência de arabinose no interior celular, o complexo AraC reprime o operon *ara*, por meio de uma alça, ligando o I (sítio de controle - *ara*I) ao operador (O - *ara*O), impedindo a transcrição (Figura 4).

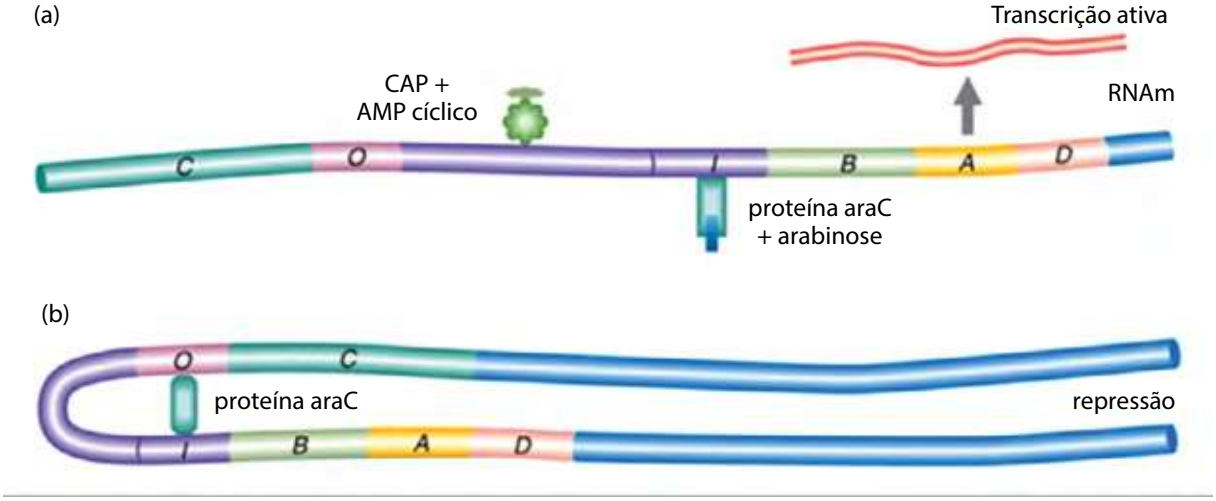


Figura 4 - Representação da regulação gênica no operon ara / Fonte: adaptada de Griffths et al. (2013).

Descrição da Imagem: a imagem representa o operon ara (arabinose) em que o DNA é representado por um bastão horizontal dividido em seções. A primeira é o gene C do regulador AraC, a segunda seção é o operador (O), a terceira seção em roxo é o aral (região de controle), as quarta, quinta e sexta seções são dos genes araB (verde), araA (amarelo) e araD (rosa), responsáveis pela síntese da enzima que degrada a arabinose. Para ocorrer a ativação do operon, uma proteína araC conectada a um açúcar arabinose (semelhante a um retângulo pequeno na cor azul com um bastão menor retangular também na cor azul), ligam-se à região de controle I, e, ainda, um outro complexo proteico denominado CAP+AMP cíclico (semelhante a uma flor verde) conecta-se ao operador, ativando o gene, em que a RNA polimerase poderá realizar a transcrição. Já na representação inferior, sem a presença da arabinose, a proteína araC (bastão vertical pequeno na cor verde) faz uma ponte entre o operador e o controlador I, formando uma alça (dobrando o DNA) reprimindo a transcrição gênica.

O operon *Trp* em *E. coli* possui cinco genes estruturais codificantes de enzimas que convertem o ácido cósmico em triptofano. A transcrição dos genes do operon *Trp* só ocorre se o triptofano estiver ausente ou em baixas concentrações, e a regulação da expressão gênica é realizada por repressão do início da transcrição ou por término prematuro (atenuação), que ocorre quando o triptofano está presente no meio (SNUSTAD; SIMMONS, 2010).

Na repressão, a síntese do RNAm que codifica as enzimas é bloqueada, devido à presença do triptofano ultrapassar certos níveis de concentração. Assim, o triptofano presente atua como co-repressor, ligando-se ao inibidor *Trp*, fazendo com que este se ligue ao operador, impedindo ligação da RNA polimerase ao promotor e, consequentemente, a transcrição. Quando ocorre a liberação do operador pelo repressor, com a baixa concentração do triptofano na célula de *E. coli*, o repressor desconecta-se do operador, possibilitando a ligação da RNA-polimerase e a transcrição dos genes do operon (Figura 5).

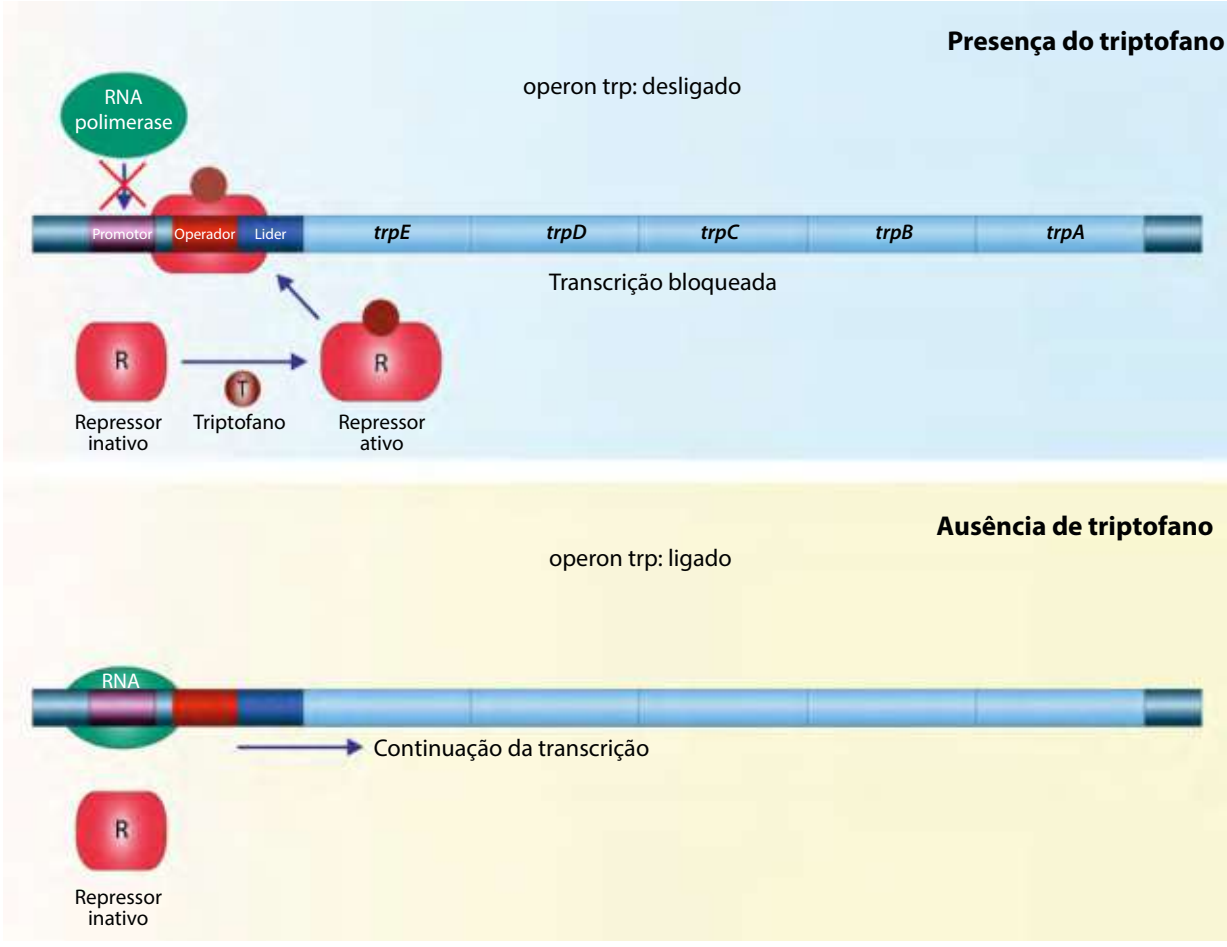


Figura 5 - Representação da regulação por repressão no início da transcrição do operon Trp

Descrição da Imagem: a imagem apresenta o operon trp em funcionamento. O DNA é representado por uma barra horizontal dividida em sessões. Da esquerda para a direita, temos a primeira seção em roxo, que é o promotor (local de ligação do RNA polimerase). A segunda seção em vermelho é o operador (local de ligação da proteína repressora, que impede a ligação da RNA polimerase no promotor), a terceira seção é a sequência líder (corresponde a um gene de um polipeptídio pequeno que atua na atenuação do operon,

impedindo a finalização da transcrição do operon); sequencialmente, na cor azul claro, estão as quarta, quinta, sexta, sétima e oitava sessões, correspondentes aos genes da enzima que converte o ácido cósmico em triptofano. Esse DNA está representado duas vezes, na representação superior, o repressor, um retângulo na cor vermelha, está conectado ao operador junto com um aminoácido triptofano, impedindo a transcrição do operon, devido à presença elevada do triptofano na célula; já na barra inferior, o triptofano está em baixa, portanto, não está ligado ao repressor (que se encontra inativo), assim, este não se liga ao operador, deixando o caminho livre para que a RNA polimerase se ligue ao promotor e inicie a transcrição das enzimas de conversão de ácido cósmico em triptofano.

Outra forma de regulação do operon *trp* é a atenuação, que ocorre a partir da síntese de um conjunto de peptídeos da região líder do operon. Quando os níveis de triptofano estão altos, esse peptídeo líder impede a finalização da transcrição.

Em organismo eucarionte multicelulares, em que nós seres humanos nos encaixamos, células de diferentes grupos e funções celulares possuem o mesmo conjunto de DNA, com as informações hereditárias da espécie, mas, apesar de possuírem a mesma informação genética, por que apresentam morfologias e funções distintas? A resposta é que a expressão dos genes de cada um dos grupos celulares ocorre de forma diferente, graças à regulação gênica.

A regulação gênica, isto é, os mecanismos que definem qual gene será expresso em determinado momento e em qual grupo celular ocorrerá, depende, entre outros fatores, de estímulos internos e externos às células, como um estímulo hormonal ou compostos tóxicos. Um exemplo seria a metabolização do álcool no organismo humano. Ao ingerir álcool, este vai para a corrente sanguínea, que estimula as células do fígado (hepatócitos) a sintetizar a enzima álcool-desidrogenase, responsável pela degradação da molécula, convertendo-a em um composto não tóxico ao organismo humano.

A regulação da expressão gênica em eucariontes, incluindo os humanos, pode ocorrer em qualquer uma das etapas da transcrição gênica (estudadas na Unidade 2), no entanto a maioria se dá no momento da transcrição (KHAN ACADEMY, [2021b], on-line).

Assim, como visto anteriormente nos procariontes, eucariontes também possuem **interruptores** que ativam ou reprimem a expressão do gene, mas com uma diferença, as sequências reguladoras desses interruptores quase sempre estão longe dos promotores, além de sofrer influência da organização da cromatina (nucleossomos) e a demanda de grandes complexos proteicos que promovem ou restringem o acesso do RNA-polimerase aos promotores do gene. Portanto, a seguir, temos considerações dos distintos mecanismos da regulação gênica em eucariontes:

- **o processamento do pré-RNAm** que foi discutido amplamente na Unidade 2, em que este passa pelo *splicing*, adição do 5'-CAP e calda 3'-poli-A. Ainda, por meio do *slpicing* alternativo, pode-se gerar diferentes RNAm, a partir do mesmo gene.
- **os fatores de transcrição** que se ligam em sequências específicas do DNA, que reprimirão ou promoverão a transcrição do RNA.
- **reguladores** que podem inibir ou aumentar a ação na tradução do RNAm (síntese proteica), como a ação de miRNAs (micro RNA), podem tanto bloquear a ação do RNAm quanto gerar a quebra dessa molécula.
- a **acessibilidade da cromatina** mais relaxada ou compactada, devido à sua organização em nucleossomos.
- os **fatores de transcrição** são importantes na transcrição do gene, pois eles são necessários para a ativação (ativadores) da RNA-polimerase (polimerase II) que não consegue sozinha se ligar ao promotor gênico.



Os fatores de transcrição são ditos como basais, ou seja, os mesmos para todos os genes, e, ainda, como fatores de transcrição específicos, que são necessários apenas para um gene específico. Esses fatores de transcrição específicos ocorrem aos milhares e podem sofrer diferentes combinações, assim, cada grupo de células elabora apenas algumas seleções desses fatores de transcrição, necessários para as combinações que regulam seus próprios genes (DE ROBERTIS; HIB, 2012).

A ação dos fatores de transcrição na regulação do gene dá-se pela ligação do fator específico na sequência reguladora *cis*-atuante (presente no mesmo cromossomo) e do fator de transcrição basal, na região promotora (promotor). Este complexo (fator específico-basal) ativa o RNA-polimerase II, que inicia a transcrição. Alguns genes são controlados por uma única sequência reguladora *cis*-atuante, que é reconhecida por um único fator de transcrição, no entanto a maioria dos genes possuem complexos de sequências reguladoras *cis*-atuantes, sendo que cada uma delas é reconhecida por um fator de transcrição distinto (ALBERTS *et al.*, 2017).

As regiões reguladoras e promotoras, na maioria das vezes, encontram-se próximas, no entanto essas podem estar distantes uma da outra, assim, os fatores de transcrição específicos (ativadores) e basal (gerais), respectivamente, ligados às regiões reguladora e promotora, se unem, por meio de um coativador (proteínas), e formam uma alça, que ativa a RNA-polimerase II, dando início à transcrição do gene. Essa alça está representada na Figura 6**,** em que a região promotora é composta pelo TATA box.

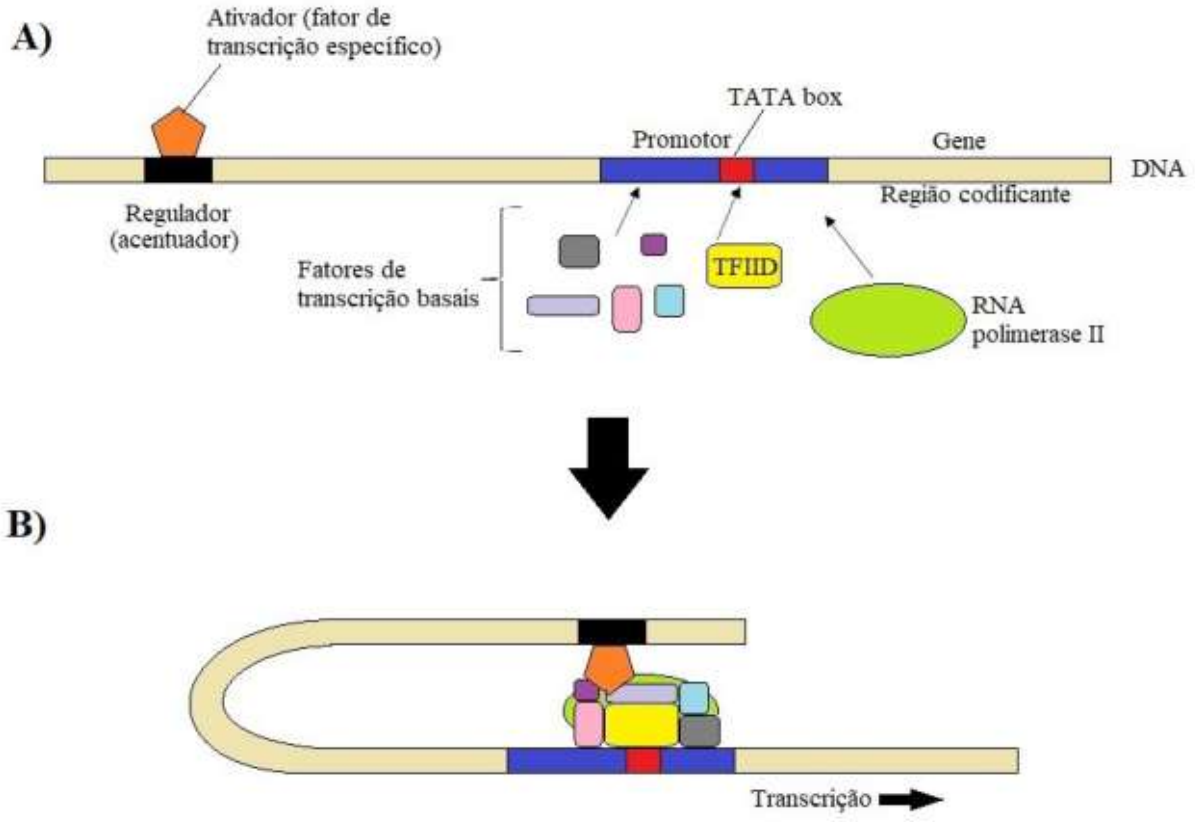


Figura 6 - a) Representação da ligação dos fatores de transcrição específicos e basais nas regiões reguladoras e promotoras, respectivamente; b) Por estarem distantes, ao se ligarem, os fatores de transcrição formam uma alça no DNA, ativando o RNA polimerase II / Fonte: o autor.

Descrição da Imagem: a imagem possui duas figuras nomeadas de A e B. A figura A está na parte superior da imagem, e a figura B está abaixo na imagem. A figura B é a sequência do acontecimento da figura A que representa a ação dos fatores de ligação na regulação gênica, em que ocorre a ativação da RNA polimerase. O DNA está representado por uma barra horizontal na cor bege. No início da barra, tem uma seção na cor preta, que é o acentuador (regulador) e, bem no meio da barra, tem uma seção azul (promotor) com uma seção em vermelho (TATA box). Ainda na figura A, bem abaixo do promotor, estão seis retângulos pequenos de cores variadas (cinza, lilás, roxo, rosa, azul e amarelo) representando os fatores de transcrição, e uma estrutura oval na cor verde, que representa a RNA polimerase. Na figura B (parte inferior da figura), os fatores de transcrição e a RNA polimerase se encontram conectados ao promotor, ou seja, os fatores de transcrição sinalizaram à RNA polimerase o promotor para que ela inicie a transcrição. Além disso, um ativador (fator de transcrição específico) com formato de um pentágono laranja se ligou ao acentuador. Para ativar a RNA polimerase, esse acentuador liga os fatores de transcrição do promotor, dobrando o DNA (formando uma alça).

Assim como os fatores de transcrição específicos atuam como ativadores, existem moléculas denominadas repressores, que são reguladores (fatores de transcrição) que reprimem a transcrição. Esses repressores se ligam ao sítio regulador (acentuador) ou promotor e impedem a ligação dos fatores de transcrição basais ou da RNA-polimerase, impedindo a leitura do gene e a síntese do RNA, como representado na Figura 7.

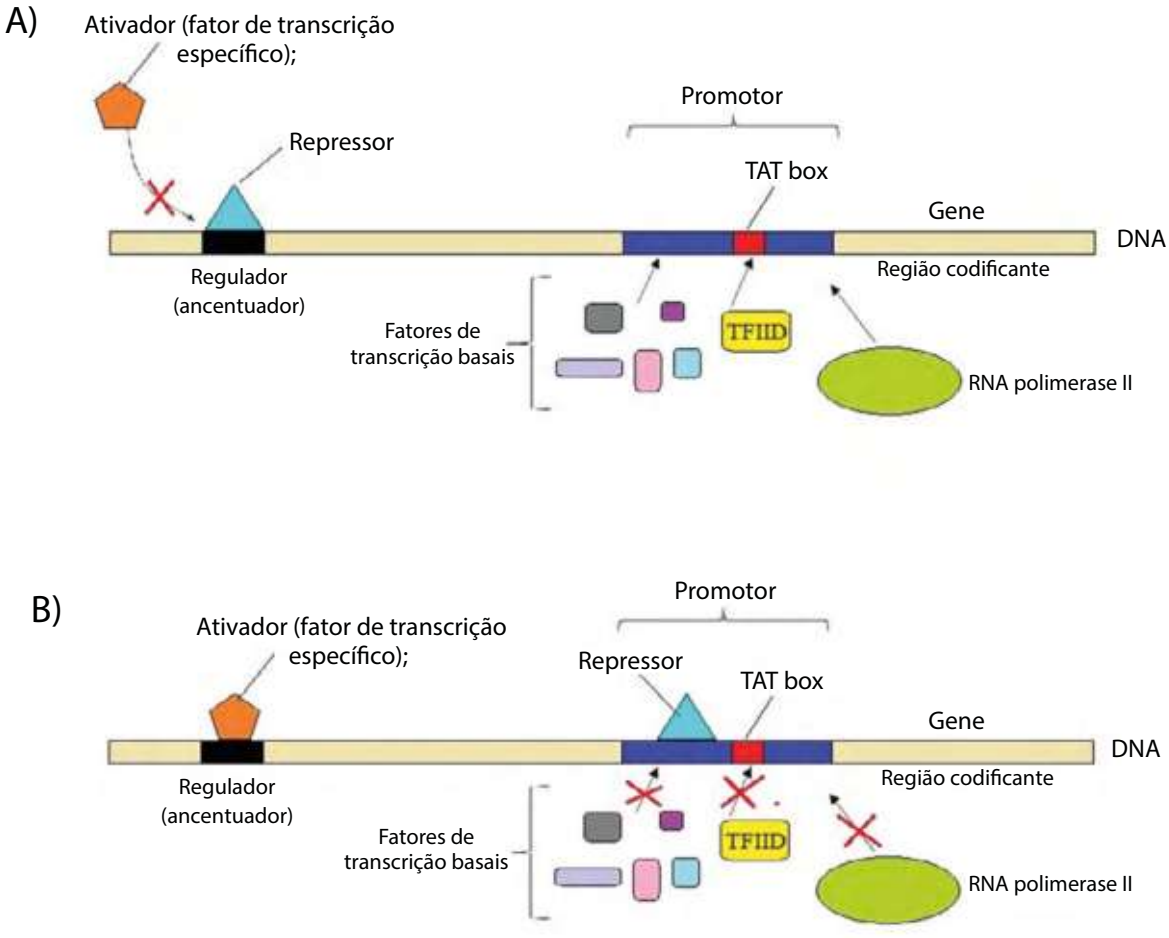


Figura 7 - Atuação do repressor na regulação gênica negativa: a) repressor ligado ao regulador, impedindo a conexão do ativador; b) repressor ligado ao promotor, impedindo a ligação dos fatores de transcrição e RNA polimerase II / Fonte: o autor.

Descrição da Imagem: a imagem possui duas figuras nomeadas A e B. A figura A está na parte superior da imagem, e a figura B está abaixo na imagem. A figura B é a sequência do acontecimento da figura A. Na figura A, a imagem representa a ação do repressor na regulação negativa, em que ele pode se ligar na região reguladora ou promotora do gene. O DNA está representado por uma barra horizontal na cor bege. No início da barra, há uma seção na cor preta, que é o acentuador (regulador), e, bem no meio da barra, há uma seção azul (promotor) com uma seção em vermelho (TATA box). Ainda na figura, bem abaixo do promotor, estão seis retângulos pequenos de cores variadas (cinza, lilás, roxo, rosa, azul e amarelo) representando os fatores de transcrição, e uma estrutura oval na cor verde que representa a RNA polimerase. A proteína repressora está representada por um triângulo azul claro. Na figura A, o repressor está ligado ao regulador, impedindo a ligação do ativador, necessário para a ligação da RNA polimerase e os fatores de transcrição no promotor (aqui os fatores de transcrição e a RNA polimerase se encontram soltos abaixo do promotor). Na figura B (na parte de baixo da imagem), o ativador encontra-se ligado ao regulador, no entanto o repressor está ligado ao promotor, impedindo a ligação dos fatores de transcrição basais e da RNA polimerase. As duas formas de repressão impedem a transcrição.

Como vimos, em eucariontes, os fatores de transcrição e a RNA-polimerase (maquinaria transcricional), não se ligam ao promotor na ausência de proteínas reguladoras, e, em alguns casos, como nos nucleossomos, a cromatina se organiza de tal maneira que bloqueia o acesso dos reguladores e da RNA polimerase ao promotor, dessa forma, a cromatina deve ser alterada para que ocorra a transcrição.

A alteração dos nucleossomos para acessibilidade do DNA acontece por remodelação, remoção dos nucleossomos e substituição de histonas. Esses mecanismos são utilizados pelos fatores de transcrição eucariontes, por meio da atração de coativadores enzimáticos que modificam as histonas, complexos de remodelagem dependentes de ATP e chaperonas de histonas. Todos esses processos alteram a estrutura da cromatina e liberam as regiões de ligação da RNA polimerase, dando início à transcrição (ALBERTS *et al.*, 2017) (Figura 8).

Após iniciada a transcrição, a própria RNA-polimerase seria a responsável pela modificação do nucleossomo, que se reconstitui após a passagem da enzima.

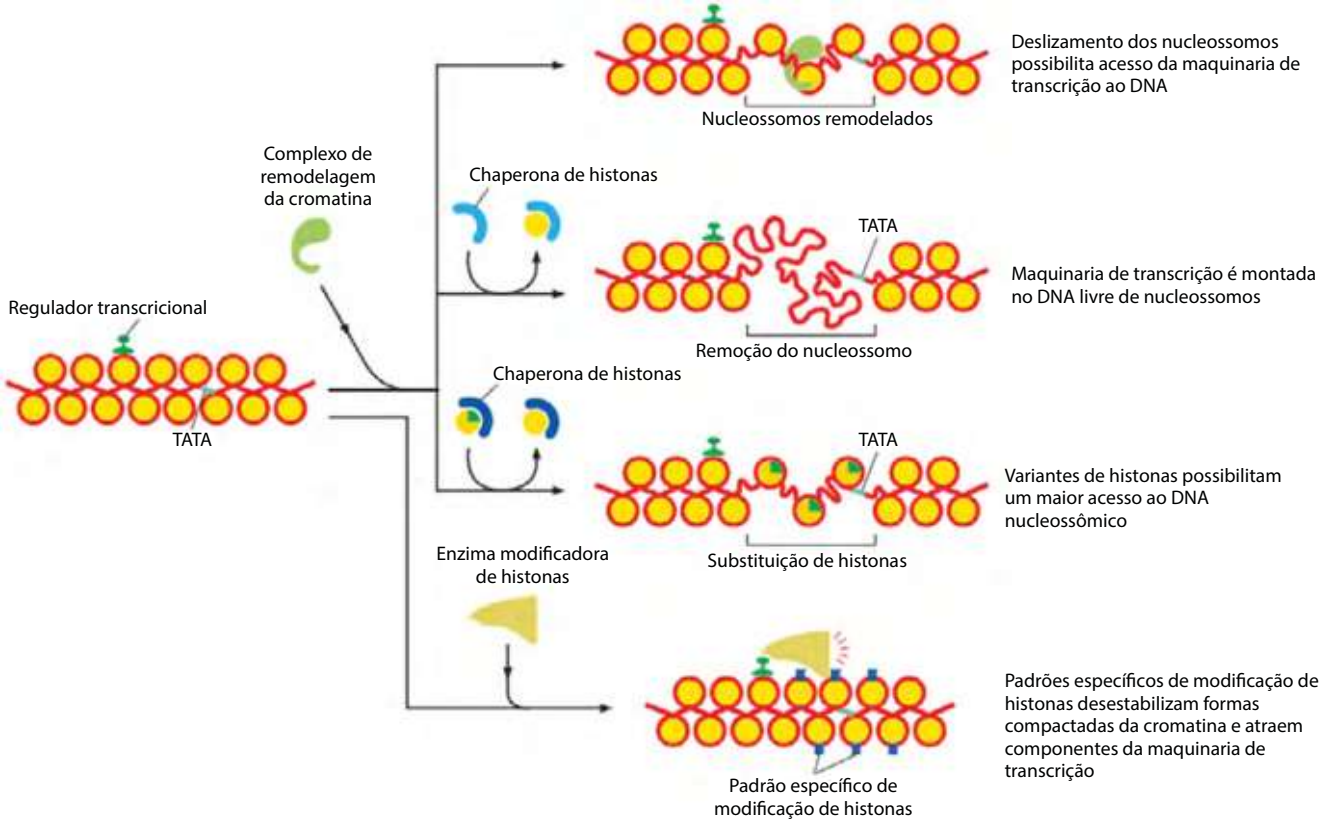


Figura 8 - Proteínas ativadoras de transcrição eucarióticas dirigem alterações locais na estrutura da cromatina
Fonte: Alberts et al. (2017, p. 387).

Descrição da Imagem: a imagem mostra as proteínas ativadoras de transcrição eucarióticas realizando alterações na estrutura da cromatina, liberando o DNA dos nucleossomos para a transcrição. A fita de DNA na imagem está representada por linhas vermelhas, e as histonas estão representadas por bolas amarelas. À esquerda da imagem, os nucleossomos estão organizados em duas fileiras horizontais, em que essas se intercalam umas às outras. Os nucleossomos estão representados por bolas amarelas (Histonas) envolvidas por uma linha vermelha (DNA). Nessa imagem, em um dos nucleossomos superiores, está um regulador transcricional (no DNA) representado por um pino verde. Em um dos nucleossomos inferiores está a região promotora com destaque para o TATA box, representado por um pequeno fio verde dentro do filamento vermelho do DNA. Dirigindo-se à direita da imagem, um complexo de remodelagem da cromatina se aproxima, ele possui forma de vírgula na cor verde. À direita da imagem, na parte superior, a cromatina, descrita anteriormente, está conectada ao complexo remodelador de cromatina, em que ocorre um afrouxamento do DNA dos nucleossomos, o que permite a ligação da maquinaria de transcrição. Abaixo, está outro processo em que proteínas chaperonas removem as histonas, liberando DNA para transcrição. Ainda abaixo, outras chaperonas, em forma de vírgula azul, estão substituindo algumas histonas do octâmero de histonas, processo que garante um afrouxamento do DNA e, consequentemente, permite a transcrição. Por último, abaixo, a cromatina está sofrendo a ação de uma enzima modificadora de histonas, com formato de leque bege. Essa enzima desestabiliza a forma compactada da cromatina e atrai a maquinaria de transcrição.

O grau de enrolamento da cromatina é assegurado pela agregação ou remoção de grupos acetila, metila e fosfato, que têm afinidade por determinados aminoácidos das caudas das proteínas histônicas. A acetilação, desmetilação e desfosforilação, em distintas histonas, reduzem o enovelamento da cromatina, permitindo a transcrição gênica. Já a desacetilação, metilação e fosforilação causam ampliação no enovelamento da cromatina, o que bloqueia a atividade gênica (DE ROBERTIS; HIBS, 2012). Estas características da cromatina podem ser herdadas, dessa forma, esta herança é denominada herança epigenética (em que o estado da cromatina é passado de uma geração celular a outra). Existem casos em que a atividade gênica se inativa em regiões de heterocromatina, devido a causas discutidas anteriormente, como em um dos cromossomos sexuais femininos, o cromossomo X compactado, também conhecido como corpúsculo de Barr. A compactação e inativação gênica dá-se pela desacetilação de suas histonas e metilação de seu DNA.

Os processos de regulação gênica podem não funcionar em casos em que a sequência promotora possua alguma mutação, e, ainda, outras mutações em regiões de terminação ou em códon dentro do gene podem alterar o material expresso, e, em caso de proteínas, causar, ou não, danos à saúde. As **mutações de DNA** são passíveis de ocorrer tanto por erros na replicação quanto por agentes ambientais.

Como vimos na unidade anterior, aberrações cromossômicas que alteram o cariótipo podem ser estruturais ou numéricas. As aberrações estruturais podem ser do tipo deleção, inversão, translocação ou duplicação, e, dependendo da quantidade e da qualidade do material genético que está envolvido nesses processos, podem causar danos fenotípicos comprometedores ao desenvolvimento do organismo. Já as aberrações numéricas são aquelas em que ocorre a ausência ou presença extra de cromossomos no cariótipo. Diferentemente das aberrações cromossômicas, alterações de DNA podem ocorrer em nível nucleotídico e são denominadas **mutações gênicas**.

As mutações gênicas mais recorrentes são a do tipo de **substituição de bases** (nucleotídeo) também chamadas de mutação de ponto, porém outras mutações conhecidas como *indel,* que geram a deleção (perda) e a inserção de novas bases na sequência, alteram a informação do gene, levando à produção de proteínas diferentes, ou, ainda, à não produção destas.

As mutações de substituição de bases (nucleotídeos) podem, ou não, causar alterações no indivíduo, isso depende em qual códon foi substituída a base (ocorre a mutação), pois, devido ao código genético ser redundante, uma mutação de ponto (de apenas um nucleotídeo) em um códon, pode não traduzir um aminoácido diferente, como é o caso da Arginina, que corresponde às trincas de bases nitrogenadas CGU, CGC, CGA e CGG, portanto, se houver uma substituição/mutação na terceira base do códon, ainda assim continuará correspondendo a uma Arginina. Porém, dependendo da posição da alteração, podem ser prejudiciais e alterar a qualidade das proteínas que estão sendo sintetizadas, fazendo com que ocorram alterações funcionais e transtornos metabólicos no portador, prejudicando os dobramentos das proteínas em suas estruturas secundárias, terciárias ou conjugações quaternárias, alterando suas funções.

A siclemia, ou anemia falciforme, é uma doença em que os portadores possuem alteração na estrutura da hemácia, devido a uma mutação no gene que codifica a hemoglobina. A substituição da base **T** do códon C**T**C no DNA (correspondente ao códon GAG do glutamato no RNAm) pela base **A**, ficando o códon com a sequência

C**A**C. Esse códon, agora mutante, passa a corresponder à trinca nucleotídica GUG no RNAm, traduzido em um aminoácido valina (Figura 9). Essa mutação gera uma proteína mutante, com alterações em sua estrutura, consequentemente, alterando sua função, gerando um grupo diferente de hemoglobinas, denominadas hemoglobinas S, que não é tão eficiente quanto a hemoglobina A, portanto, não possui uma eficiência na distribuição do oxigênio. Uma característica marcante em portadores da anemia é que suas hemácias apresentam formatos de foice, por isso, o nome de anemia falciforme.

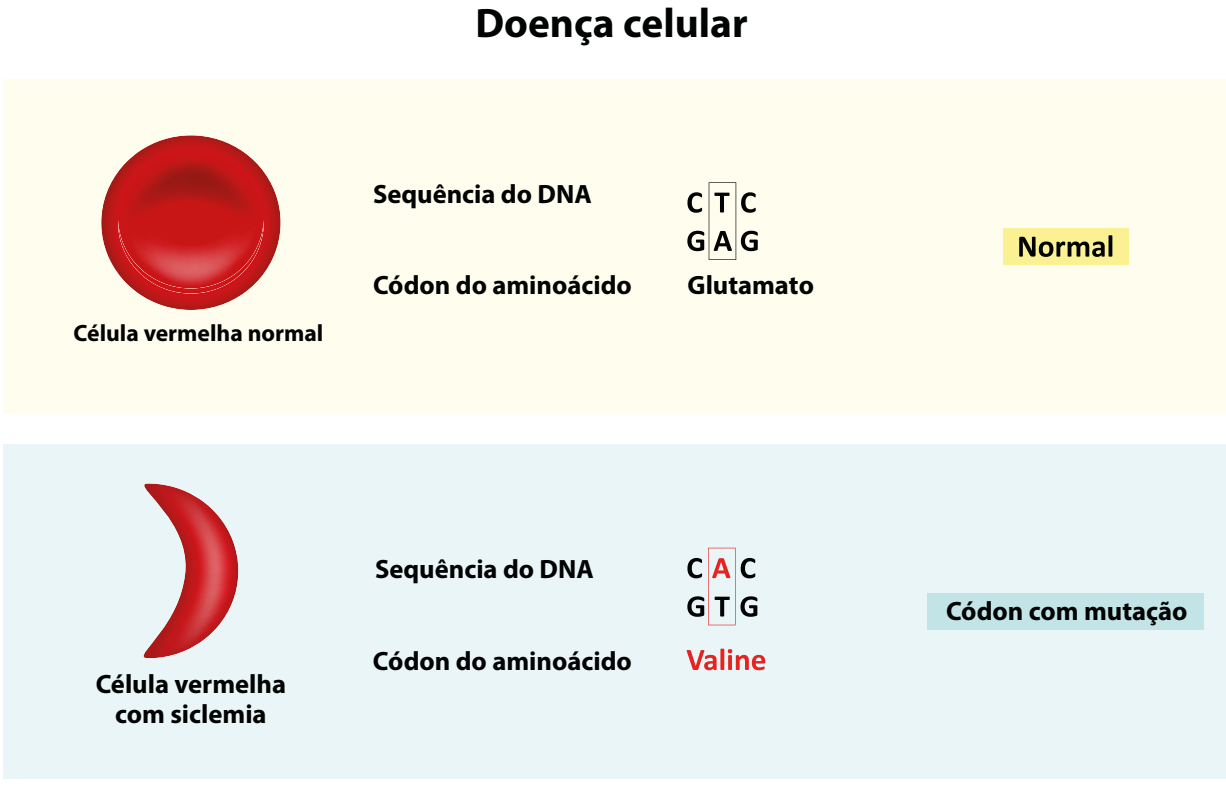


Figura 9 - Representação da morfologia da hemácia normal e com siclemia, devido à mutação do códon do glutamato

Descrição da Imagem: a imagem apresenta uma célula vermelha normal e uma com siclemia. A célula normal é arredondada, de cor vermelha, e está posicionada na parte superior esquerda da imagem. A célula com siclemia possui formato de foice (vírgula) e, também, possui cor vermelha e está posicionada na parte inferior esquerda da imagem. À direita da célula normal, existe uma sequência de DNA CTC que corresponde ao códon GAG que codifica um ácido glutâmico.
À direita da célula com siclemia, existe uma sequência de DNA mutante, em que em vez de sequência CYC é uma sequência CAC, que corresponde ao códon GUG, codificando o aminoácido valina. Portanto, essa mutação em vez de codificar naquele local o ácido glutâmico, codifica uma valina, alterando a estrutura da proteína final.

Alguns pacientes com siclemia apresentam a forma heterozigótica da doença, sendo assintomáticos, no entanto, quando em forma homozigótica, sintomas como fadiga, palidez, icterícia e dor corporal, especialmente articulações, ossos, região torácica, abdominal e dorsal. Outros sintomas podem aparecer, como acometimento de retina, baço rins, fígado, pulmões, coração e problemas neurológicos. Esses pacientes também são mais susceptíveis a infecções, especialmente respiratórias (SOUZA *et al.*, 2016).

Outro exemplo de mutação gênica é o caso de intolerância à lactose congênita, ou seja, o bebê já nasce com esta condição. Esta deficiência é causada por uma herança genética que acomete recém-

-nascidos, após a ingestão de lactose nos primeiros dias de vida. Esta patologia é rara, no entanto grave, podendo levar a óbito. É uma doença autossômica recessiva e apresenta mutação no gene da enzima lactase (MATTAR *et al.*, 2012; MATTAR *et al.*, 2013).

Diferentemente da intolerância congênita, a intolerância primária é a forma mais comum na população adulta, em que ocorre um declínio na produção da lactase nas células intestinais, condicionada por uma condição autossômica recessiva (USAI-SATTA *et al.,* 2012). Esta redução na síntese de lactase é comum entre os mamíferos, porém, em humanos, uma mutação mantém a produção da enzima. A persistência na produção da lactase é determinada por um gene autossômico dominante, sendo que os adultos intolerantes possuem homozigose recessiva para esse gene. Esses fenótipos estão associados a uma mutação de única base na região promotora do gene da enzima lactase (SEQUEIRA; KAUR; CHINTAMANENI, 2014).

Ainda existe a intolerância secundária, que está relacionada a situações fisiopatológicas que resultam na má absorção e digestão da lactose e não possuem fatores genéticos.



Em nossos estudos, falamos sobre a intolerância à lactose e como essa pode, ou não, estar relacionada a fatores genéticos. No entanto muitos pontos relacionados a esta condição precisam ser abordados, pois, em muitos casos, ao longo de nossa vida, iremos nos deparar com esta situação. E qual seria sua abordagem perante o colocado?

Ficou curioso em saber mais sobre a intolerância à lactose e sua relação com a genética? Então, venha ouvir o Podcast que esclarecerá suas dúvidas sobre o assunto. Não deixe de conferir, as informações serão relevantes e reveladoras.

As mutações de ponto também podem ser prejudiciais à síntese de proteínas, quando a mudança de bases nitrogenadas gera um códon de terminação antes do códon de terminação **original**, fazendo com que a síntese proteica finalize antes, produzindo uma cadeia polipeptídica menor. Caso uma mutação de ponto aconteça no códon de iniciação (AUG), haverá a alteração do local do início da síntese proteica.

Mutações de DNA podem levar à formação de câncer. O proto-oncogenes, tem como função aumentar a proliferação celular. Quando ocorre uma mutação no proto-oncogenes, esse gene passa a ser denominado oncogenes, embora os dois aumentem a proliferação celular, o oncogenes o faz de forma descontrolada, aumentando de forma exagerada o processo de divisão das células.

Outro grupo de genes envolvidos no aparecimento do câncer são os supressores de tumores, que têm como função impedir o processo de proliferação das células defeituosas, funcionando como um freio. Problemas, como inativação gênica ou mutação dos genes supressores aumentam o risco de desenvolvimento do câncer. Um exemplo de gene supressor de tumor é o gene correspondente à proteína P53, responsável pela regulação do ciclo celular na sinalização da apoptose celular (morte celular). Caso ocorra mutação nesse gene da proteína P53, essa proteína será defeituosa, e as células que são detentoras dessa anomalia não recebem o sinal correto para se autodestruir, assim, continuam o ciclo celular, levando à formação de tumores e ao aparecimento do câncer.

Ficou interessado para saber sobre a dinâmica do câncer? Quer saber mais sobre isso de uma forma simples e animada? Então, assista ao vídeo ***Câncer: Conhecer, Previnir e Vencer***, da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto. Nesse vídeo, você terá a oportunidade de entender, em uma animação, como o câncer ocorre por meio da mutação da proteína P53 e como o corpo reage às células cancerosas. Além disso, o vídeo explica como ocorre a metástase e, também, como os tratamentos quimioterápicos agem na célula. Não deixe de conferir! Então, acesse o link e vamos lá!
Para acessar, use seu leitor de QR Code.

Mutações de DNA também podem ocorrer em regiões promotoras da expressão gênica, prejudicando a produção do RNA correspondente, como exemplificado, anteriormente, em casos de intolerância primária à lactose em adultos.

Segundo De Robertis e Hibs (2012), a maioria de nossos erros de DNA ocorrem, espontaneamente, durante a replicação do DNA, e os mecanismos que corrigem esses erros eliminam 99,9% das alterações produzidas, sendo que, dos milhões de pares de nucleotídeos existentes no genoma humano, permanecem errados, em média, apenas três. As mutações espontâneas, se não corrigidas, resultam em mutações no DNA. Por exemplo, o DNA humano sofre um processo espontâneo de depurinação, em que cerca de 18 mil bases púricas, de adenina ou guanina, sofrem hidrólise das ligações *N*-glicosil à desoxirribose. De forma similar, a desaminação espontânea da citosina para uracila, com a saída de um grupo amina (NH_3), pode ocorrer em, aproximadamente, 100 bases por célula por dia (ALBERTS *et al.*, 2017).

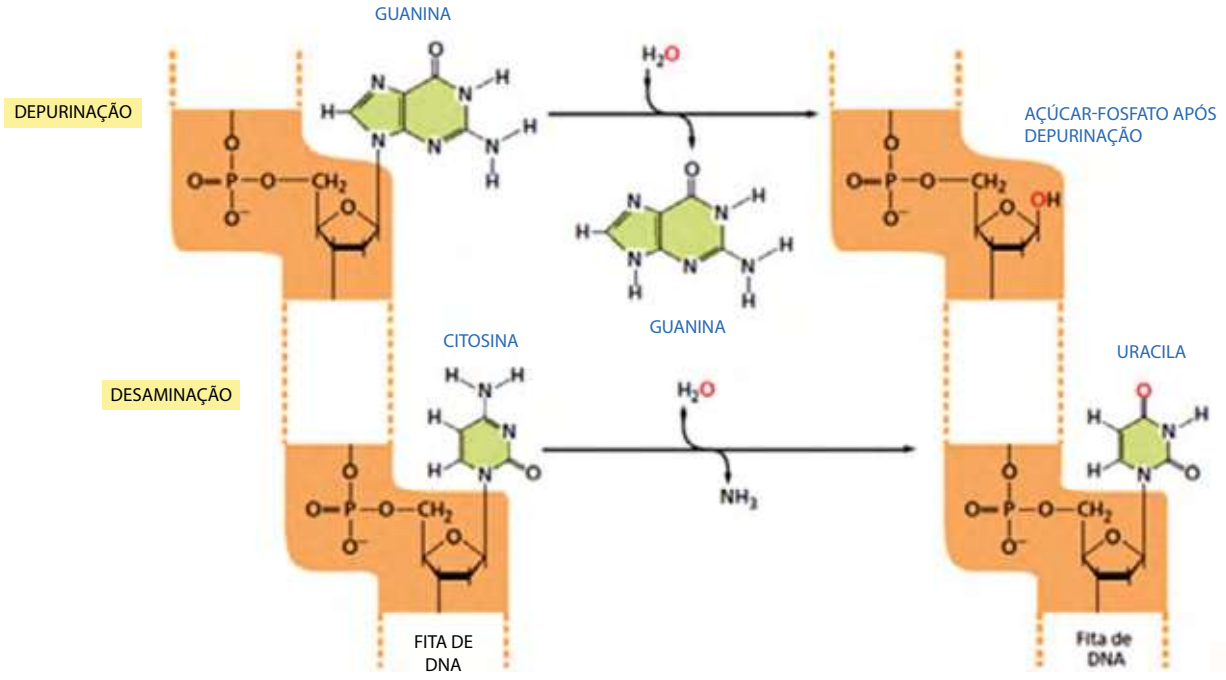


Figura 10 - Representação do processo de desaminação e depurinação / Fonte: Alberts et al. (2017, p. 268).

Descrição da Imagem: a imagem representa os processos de depurinação de uma guanina e desaminação de uma citosina, também, duas sequências de DNA em que estão representados dois nucleotídeos em cada uma. Do lado esquerdo, o nucleotídeo superior é uma guanina, e inferior uma citosina, do lado direito não há a presença da base nitrogenada no nucleotídeo superior, apenas o grupo fosfato e o açúcar, o nucleotídeo inferior da molécula da esquerda é uma uracila. As duas moléculas estão lado a lado para representar do lado esquerdo o antes, e, do lado direito, o depois. Na Guanina do lado esquerdo, está ocorrendo a depurinação, em que, por meio de hidrólise, a guanina sai do nucleotídeo, deixando apenas o fosfato e o açúcar. Já na parte inferior, está ocorrendo a desaminação, em que um grupo amina sai da citosina, originando uma uracila.

Se os erros no DNA não fossem corrigidos pela própria célula, ao replicar-se, estas mutações resultariam em deleção de um ou mais pares de bases, o que poderia levar a consequências danosas ao organismo. Como apresentado na Figura 11, em que o erro da desaminação (do lado esquerdo - Figura 11a) promoveu uma mutação ao replicar o material genético, em que a uracila, originada da desaminação, pareia com uma adenina, durante a síntese da fita complementar. Do lado direito (Figura 11b) está ocorrendo a depurinação, com a saída de uma purina, e, durante o processo de replicação do DNA, não haverá a substituição da base, portanto, causando uma deleção, gerando a mutação.

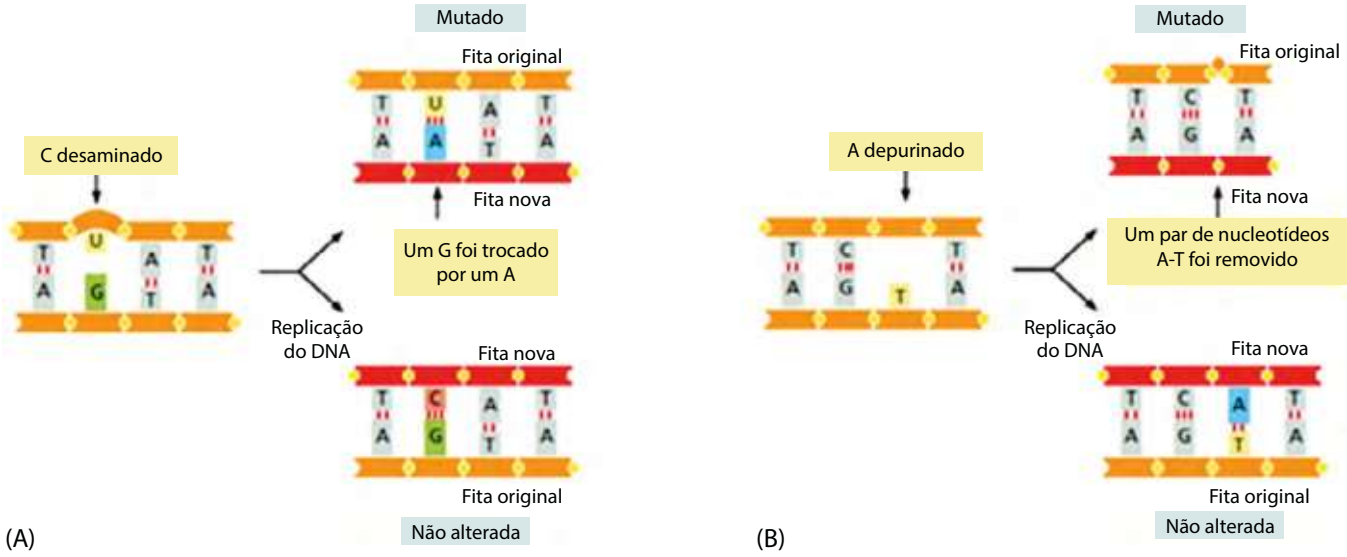


Figura 11 - (a) - Mutação de DNA causada por desaminação; (b) - depurinação / Fonte: Alberts et al. (2017, p. 269).

Descrição da Imagem: a imagem apresenta duas figuras: do lado esquerdo, representa a mutação que ocorre na desaminação do DNA, do lado direito, representa a mutação que ocorre na depurinação do DNA. A figura da esquerda (desaminação do DNA) tem uma pequena sequência de DNA com quatro pares de bases, sendo um deles a uracila, que já passou pela desaminação, e está pareada com uma guanina. Na sequência, a figura mostra as duas moléculas que surgiram da replicação deste fragmento de DNA, sendo que o fragmento (mais acima na figura) está com mutação, em que a uracila originada da desaminação pareia com uma adenina, já no outro fragmento (mais abaixo), não há mutação, pois a guanina (da fita original) pareou com uma citosina. Na figura do lado direito (depurinação), outro fragmento de DNA com quatro pares de bases passou por um processo de depurinação, com a saída de uma adenina, sendo que o seu nucleotídeo pareado (timina) ficou sozinho. Ao se replicar essa, a fita que perdeu a adenina não irá repor esta base, sendo, então, esta uma mutação do tipo deleção, já o outro fragmento da replicação permanecerá normal.

Embora as mutações de DNA possam ocorrer, espontaneamente, agentes químicos, físicos e, até mesmo, vírus, podem atuar no aparecimento de alterações no material genético. Os vírus e os agentes químicos podem causar mutações, como substituição de bases e deleções, além de desaminações e apurinizações, como apresentado anteriormente. Já os agentes físicos, como a radiação ultravioleta do Sol, podem gerar ligações covalentes entre dois resíduos de timina adjacentes na molécula de DNA, denominado dímeros de timina (Figura 12), que podem acontecer entre todas as pirimidinas (T-T; T-C e C-C), que alteram o pareamento com as bases de adenina da cadeia oposta, alterando a replicação normal do DNA. Outros agentes físicos, como os raios ɣ e X podem provocar a quebra da fita do DNA.

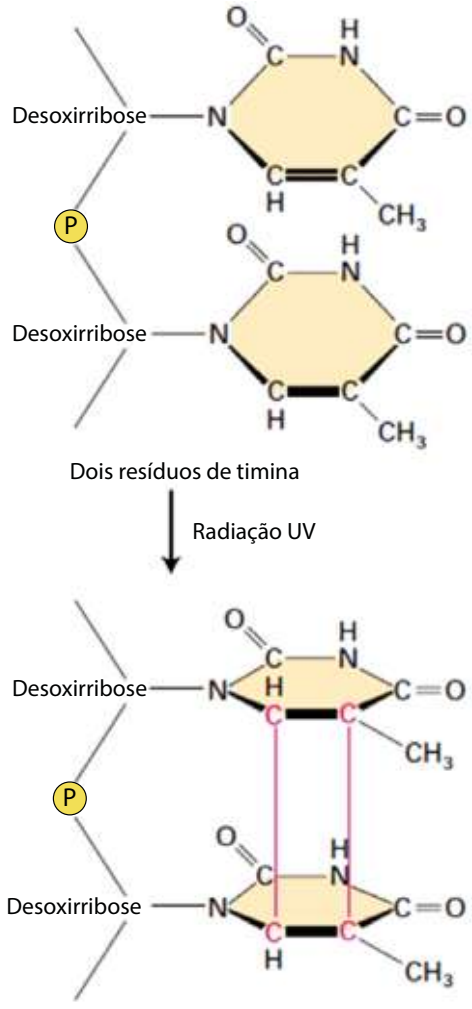


Figura 12 - Representação da formação de dímeros de timina expostas à radiação UV / Fonte: Lodish et al. (2003, p. 966).

Descrição da Imagem: a imagem possui, na parte superior, apenas uma fita de DNA com dois nucleotídeos de timinas sequenciais que possuem formato hexagonal na cor rosa, conectadas por uma linha entre elas, em seu ângulo da esquerda. Entre essa linha existe um fosfato. Essas timinas, então, recebem radiação UV. Abaixo, é mostrado que essas duas timinas realizam ligações covalentes (linhas rosas) entre seus carbonos, conectando os dois nucleotídeos (cada um dos carbonos está em dois ângulos, na parte de baixo da timina - hexágono rosa). A esta estrutura conectada das timinas damos o nome dímero de timina.

Os erros ocorridos durante a replicação do DNA, causados por agentes químicos e/ou físicos são corrigidos, em sua maioria, pelas células, e, como dito anteriormente, 99,9% dos erros do DNA são corrigidos (DE ROBERTIS; HIBS, 2012). Esta manutenção faz-se necessária para manter a integridade e a estabilidade do material genético. Em alguns momentos, durante o estudo sobre as mutações de DNA nessa unidade, foi dito que a célula é capaz de corrigir os erros espontâneos, químicos e físicos que nosso material genético sofre ao longo de nossa vida, mas você sabe quais são os mecanismos de correção e como estes funcionam?

Os processos de correção dos erros do DNA podem ser, coletivamente, denominados **mecanismos de reparo de DNA**.

A **revisão** é um mecanismo de reparo que ocorre durante o processo de replicação do DNA, em que a DNA polimerase verifica a cada base que acrescenta à nova fita de DNA se foi adicionado um nucleotídeo errado, ou seja, um pareamento errado. Caso a DNA polimerase encontre um erro, ela para a replicação, utiliza a atividade de exonuclease, removendo e substituindo o nucleotídeo errado pelo correto. Após o processo de reparo do DNA, dá-se sequência à síntese do DNA.

Outro mecanismo de reparo é o **reparo por mau pareamento**, ativado se houver um mal pareamento na nova fita de DNA recém-sintetizada, que não foi corrigida durante a revisão realizada pela DNA polimerase. Esse mecanismo de reparo também pode detectar e corrigir inserções e deleções pequenas, realizadas por um **deslizamento** da polimerase, tendo perdido seu local de inserção na fita molde (GRIFFITHS *et al.*, 2013).

Este mecanismo de reparo realiza a correção de bases mal pareadas durante a replicação de DNA, que tenha escapado da revisão da DNA polimerase. Esse sistema consegue realizar a distinção entre a fita nova com o erro e a fita molde do DNA, pois sequências específicas do DNA são metiladas (recebem um grupo metil) subsequentes à sua síntese, ocorrendo um intervalo de tempo durante o qual o filamento molde é metilado, e o recém-sintetizado ainda não. Esta diferença é que permite a detecção da fita nascente e o reparo da base mal pareada (SNUSTAD; SIMMONS, 2010).

No reparo por mal pareamento, um complexo de proteínas reconhece e se liga à base mal pareada (filamento não metilado), na sequência, outro complexo de enzimas (endonuclease e exonuleases) realiza a excisão do DNA próximo a essa base **errada**. Após a saída da sequência com erro, a DNA polimerase sintetiza esse trecho de DNA a partir do pareamento com a fita molde, e a DNA-ligase conecta as extremidades do fragmento recém-sintetizado. A helicase atua quebrando as ligações de hidrogênio e abrindo a fita de DNA (Figura 13).

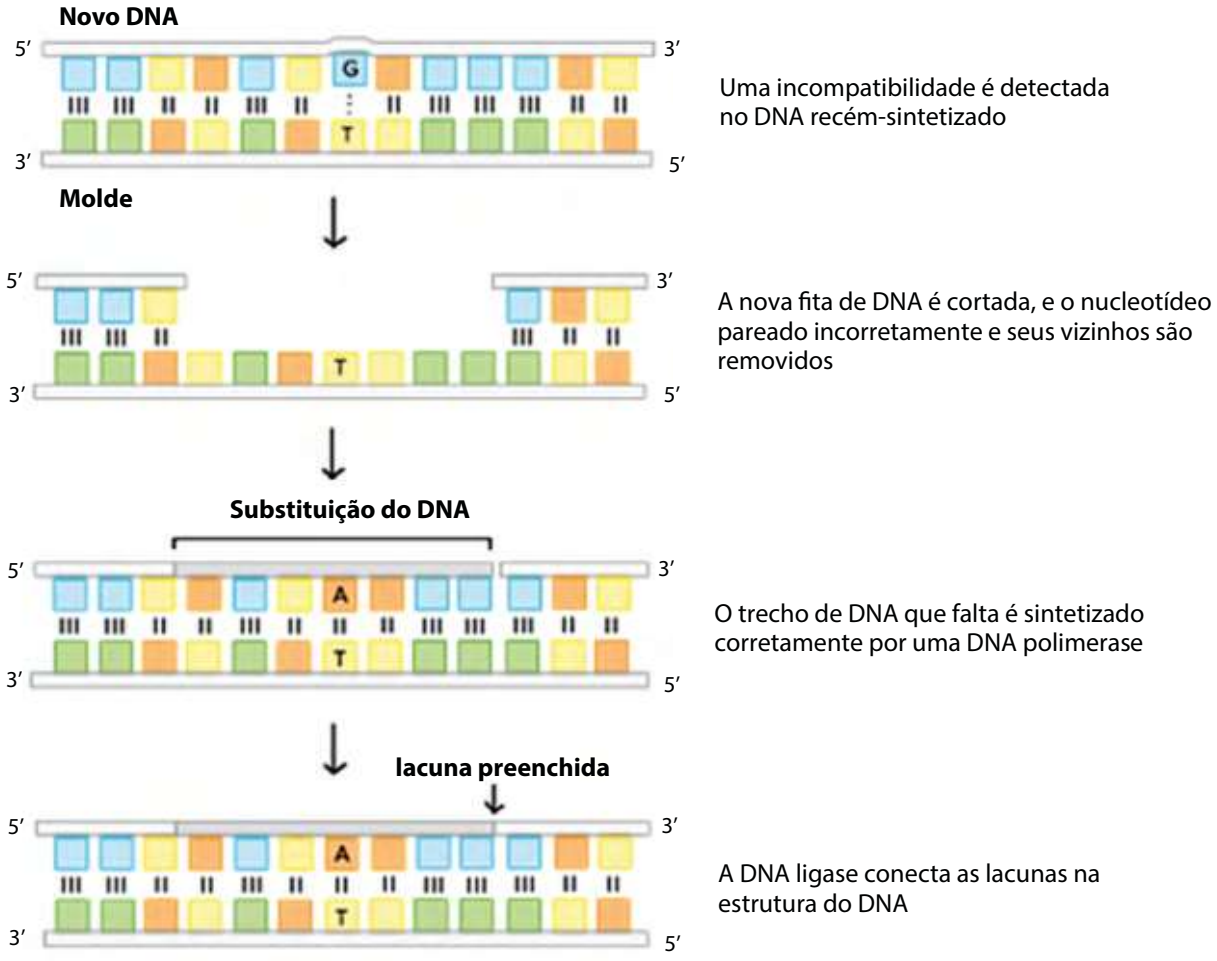


Figura 13 - Mecanismo de reparo de base mal pareamento de base / Fonte: Khan Academy (on-line).

Descrição da Imagem: a imagem possui um DNA representado, de forma horizontal, semelhante a uma escada deitada de lado, em que os degraus representam as ligações de hidrogênio entre as duas fitas de DNA (sendo a fita superior desse DNA uma fita nova, e a fita inferior a fita molde). Na primeira molécula de DNA, na parte superior, estão representadas duas bases pareadas de guanina e timina, ou seja, um pareamento errado, em que a guanina está errada. A segunda molécula de DNA, abaixo, está com a parte da base errada, guanina da fita superior retirada para que ocorra o reparo do trecho com o pareamento de base correto. A terceira imagem já mostra o trecho de base errado retirado e sintetizado novamente, em que a guanina que estava pareada com uma timina foi retirada, e a adenina foi colocada em seu lugar. A quarta e última molécula de DNA apenas mostra que as extremidades do fragmento substituído foram ligadas novamente, fechando a lateral da escada (DNA).

Até o momento, nós vimos que o DNA pode apresentar erros durante sua replicação, que são prontamente corrigidos, e que este tipo de dano ao material genético não é o único, sendo fatores externos, como radiação UV, ɣ e X, além de compostos químicos, agentes que podem causar alterações à molécula de DNA. Assim como os espontâneos, os erros causados por fatores externos também possuem mecanismos de reparo, sendo alguns deles a reversão de danos, a reparação por excisão de bases ou nucleotídeos e o reparo de quebra de dupla fita.

O **reparo por reversão de danos** (também chamado de reversão direta) é um processo simples, em que o reparo ao dano do DNA ocorre pela reversão da reação química que o causou. Esse dano, aqui colocado, envolve apenas um grupo extra de átomos que se liga ao material genético por meio de uma reação química. Um exemplo é a metilação (adição de um grupo metil -CH_3) em um átomo de oxigênio da guanina. Se essa guanina metilada não for corrigida, durante a replicação do DNA em vez de parear com uma citosina, o pareamento será realizado com uma timina. Assim, durante as próximas replicações, o erro permanecerá, e o DNA mutado será passado adiante. Esse reparo é realizado com a retirada do grupo metil da base nitrogenada por uma O^6-metilguanina--metiltransferase, revertendo a reação, sendo que a base retorna à sua composição normal (COOPER, 2000) (Figura 14).

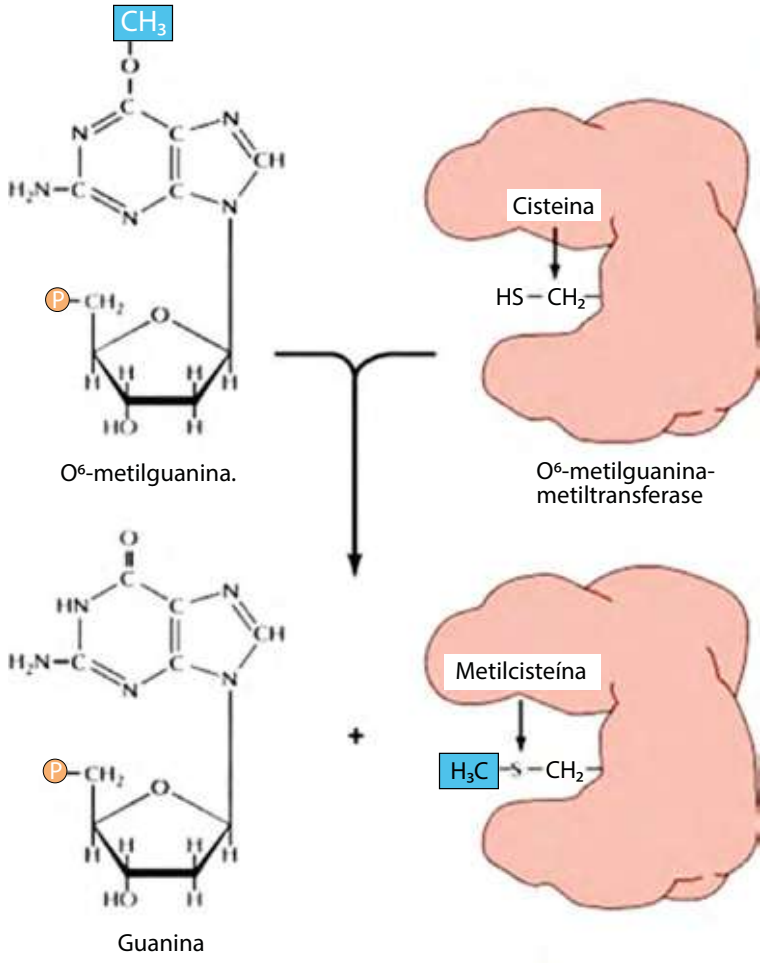


Figura 14 - Retirada do grupo metil (-CH3) do oxigênio da O6-metilguanina, por reparo por reversão de danos, realizado pela O6-metilguanina-metiltransferase, retornando à base em uma guanina normal / Fonte: Cooper (1996, p. 193).

Descrição da Imagem: no canto superior esquerdo da imagem, há uma guanina representada em sua estrutura química, como se fosse um pentágono e um hexágono conectados por um dos lados, formando uma estrutura única, conectado a um outro pentágono mais abaixo ligado a um fosfato, formando uma metilguanina. Nessa metilguanina, há um grupo metil (CH3) ligado a um dos oxigênios de sua estrutura, mais especificamente na região superior do hexágono. Essa metilação deve ser retirada para que o DNA possa se replicar sem alterações. Portanto, uma enzima chamada O6-metilguanina-metiltranferase (ao lado direito da metilguanina), semelhante a um feijão disforme na cor rosa, com sua abertura para o lado esquerdo, retira o grupo metil da guanina, deixando essa base nitrogenada normal. Na parte de baixo da imagem, a mesma figura se repete, no entanto o grupo metil (que era da metilguanina) está ligado na enzima O6-metilguanina-metiltranferase, e, do lado esquerdo, está a guanina, que é a versão sem a metilguanina.

O **reparo por excisão de bases** é um mecanismo de identificação e remoção de bases danificadas. As enzimas atuantes neste tipo de reparo são a DNA-glicosilases, que reconhecem a base alterada e catalisa sua remoção hidrolítica. Um exemplo é o reconhecimento e a remoção para correção das bases desaminadas (retirada de um grupo amina), como no caso da citosina, que, após desaminação, é convertida em uma uracila, uma base apenas de RNA. Mas como as DNA-glicosilases sabem o local onde devem reparar o dano do DNA? Os nucleotídeos alterados se projetam para fora da hélice do DNA, permitindo que a DNA-glicosilase reconheça a base alterada e remova essa base desse local. Após retirada a base, a glicosilase sinaliza a endonuclease *AP* (*AP* - apúrica ou apirimídica) para clivar as ligações fosfodiéster e remover o **pedaço vazio** do esqueleto do DNA. Após a remoção, a DNA-polimerase adiciona o novo nucleotídeo e a DNA ligase sela a quebra (ALBERTS *et al.,* 2017) (Figura 15).

O **reparo por excisão de nucleotídeos** é outra forma de remover e substituir bases danificadas. Este mecanismo corrige alterações volumosas da dupla-hélice de DNA, que são realizadas por ligações covalentes entre as bases do DNA e hidrocarbonetos de agentes carcinogênicos, como o benzopireno encontrado na fumaça do tabaco, churrasco (feito na brasa, alimentos processados), alcatrão e exaustão do diesel, além de dímeros de primidinas (T-T; T-C e C-C), provocados pela luz solar (HANG, 2010; ALBERTS *et al.*, 2017).

No mecanismo de reparo por excisão de nucleotídeos, um grupo enzimático procura as distorções do DNA e, ao serem detectadas, as ligações fosfodiéster são clivadas em ambas extremidades do trecho distorcido e removidos pela DNA-helicase. Na sequência, esta lacuna é sintetizada pela DNA-polimerase e suas extremidades ligadas pela DNA-ligase (Figura 15).



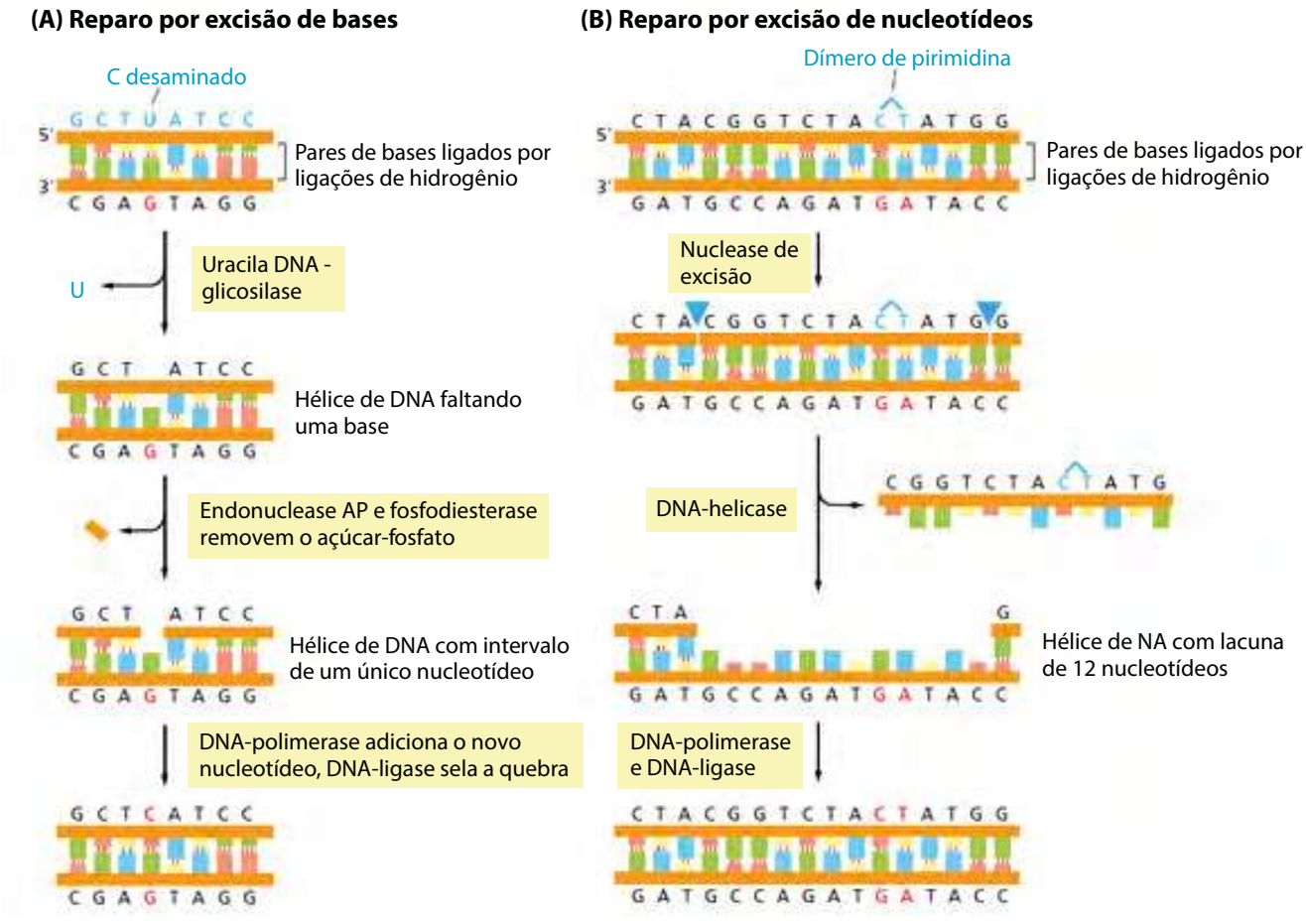


Figura 15 - Mecanismos de reparado de danos causados ao DNA / Fonte: Alberts et al. (2017, p. 270).

Descrição da Imagem: a imagem apresenta o processo de reparo por excisão de bases (a) e por excisão de nucleotídeos (b). Na A, do lado esquerdo da página, com o DNA na horizontal em forma de escada de lado e na horizontal, temos o processo de reparo por excisão de bases. Os degraus simbolizam as ligações de hidrogênio entre os nucleotídeos das duas fitas, e a lateral da escada são as ligações fosfodiéster entre os nucleotídeos da mesma fita. No meio do DNA, está uma Uracila, originada da desaminação da Citosina. Essa mesma fita está repetida abaixo, onde a base Uracila é retirada. Na sequência, essa lacuna da retirada da uracila é preenchida, corretamente, por uma citosina, por meio da DNA polimerase. Na B, do lado direito da imagem, está o processo de reparo por excisão de nucleotídeos, em que uma fita de DNA, igual à anterior, apresenta um dímero de pirimidina, entre uma citosina e uma timinina, na qual ocorrem ligações covalentes entre as bases da mesma fita. Abaixo, esse DNA sofre a ação de uma endonuclease, que cliva este trecho danificado de DNA. A lacuna da retirada do DNA é preenchida por uma DNA -polimerase e as extremidades ligadas pela DNA-ligase, e a fita está reparada.

Defeitos no reparo por excisão de nucleotídeos podem causar doenças, como o **xeroderma pigmentoso** (XP). As pessoas portadoras desta condição não conseguem reparar danos causados pela luz UV do Sol, portanto, a recomendação é que, além da luz solar, também seja evitada a exposição a outras fontes de radiação ultravioleta, como a lâmpadas fluorescentes. Exposição a essas fontes de radiação causam lesões que acarretam a morte celular e, ainda, geram mutações que, ao se acumularem no DNA, podem levar ao desenvolvimento precoce de câncer. Além do câncer, outros sintomas estão presentes, como a

formação de bolhas na pele, após exposição à luz solar, envelhecimento precoce destas regiões expostas ao Sol e alguns casos, defeitos neurológicos (comprometimento no desenvolvimento, perda auditiva e retardo mental (GRIFFITHS *et al.,* 2013).

O último mecanismo de reparo que abordaremos é o **reparo por quebra da dupla fita**, causados por radiação de alta energia que quebram a dupla-hélice do DNA em duas partes. Radiações como as liberadas no acidente de Chernobyl (Ucrânia, na época União Soviética), em 26 de abril de 1986, e matou milhares de pessoas, é um tipo de agente físico que causa o dano de quebra do material genético. Essas quebras da dupla-hélice são extremamente danosas, porque segmentos de cromossomos podem ser perdidos se não houver o reparo, pois tanto a quantidade quanto a qualidade do material perdido pode trazer danos irreversíveis ao portador. O reparo desses danos pode ser realizado na junção das extremidades não homólogas e da recombinação homóloga.

Na **junção das extremidades não homólogas**, há uma união das extremidades quebradas do cromossomo, porém pode envolver perda ou adição de nucleotídeos no local, gerando uma mutação. Embora possa gerar uma mutação, essa **ligação errada** é menos prejudicial que a perda de um segmento cromossômico (SNUSTAD; SIMMONS, 2010). Já a **recombinação homóloga**, o cromossomo ou sua cromátide quebrada são reparados utilizando seus homólogos como molde. Esse tipo de reparo é mais efetivo que a junção das extremidades não homólogas, pois como existe um molde para que o erro seja reparado, a chance da presença de danos no DNA é muito baixa.

Na era genômica de estudos do DNA, mutações genéticas geradoras de proteínas e enzimas ligadas a doenças, têm se tornado cada vez maiores e mais comuns, devido à grande disponibilidade de tecnologia e de pessoas com determinados fenótipos. Com isso, a identificação de genes mutantes associados a distúrbios hereditários tem aumentado, mutações essas que podem, ou não, gerar prejuízos ao portador, como o câncer, que pode estar relacionado à herança de mutações de genes codificadores de proteínas de reparo do DNA.

Outro exemplo é a mutação de DNA relacionada à intolerância à lactose congênita, uma condição genética, que, na maioria dos casos, não é prejudicial ao nível de determinados cânceres, mas que podem trazer prejuízos ao portador por não produzir a enzima lactase, necessária para a degradação da lactose presente no leite. Assim, neste último caso, um acompanhamento profissional se faz necessário para que determinados cuidados sejam tomados para reduzir efeitos colaterais da intolerância à lactose, mas que, infelizmente, por se tratar de uma condição genética hereditária, não tem cura.

De acordo com o conteúdo e as atividades desenvolvidas até o momento, você deve fazer a conexão com as práticas profissionais.

Agora, após a realização dos estudos desta unidade, você terá a oportunidade de avaliar seu aprendizado, para isso, foi preparado um mapa de empatia, onde para você preencher de acordo com o conhecimento adquirido e terá uma visão geral, em que possibilitará você detectar seus pontos fortes e fragilidades. Aproveite este momento, pois de acordo com suas fragilidades, você poderá retornar e estudar mais sobre o assunto, utilizando essa unidade e, também, pesquisar em outras referências bibliográficas. Está pronto? Então, mãos à obra.

Função da regulação da expressão gênica

Tipos de mutações de DNA e prejuízos ao portador



Tipos de mecanismos de reparo de DNA e suas funções

Pontos que consegui aprender	**Pontos que precisam ser revistos**

Nesta unidade, abordamos os mecanismos de regulação gênica mais importantes de procariontes e dos eucariontes. Além disso, tivemos a oportunidade de estudar sobre os mecanismos que geram as mutações de DNA e as consequências destes danos ao organismo bem como os mecanismos de reparo são de extrema importância para que o reparo dos erros do DNA seja realizado de forma correta.

MAPA MENTAL

1. O organismo humano possui tecidos distintos em todo o organismo, e cada um deles possui características e funções distintas, por exemplo, células musculares são especializadas em contração, já as células pancreáticas especializadas em secretar insulina e suco pancreático, células do fígado atuam na destoxificação. Estas diferenças em secreções e funções são determinadas por estímulos químicos hormonais, estímulos químicos externos, entre outros. O mecanismo que atua sobre o composto que será sintetizado em determinado momento e determinada célula pode ser denominado?

   a) Regulação gênica, que determina quais genes serão expressos.

   b) Regulação gênica, que identifica as mutações de DNA e realiza os reparos para que os genes sejam expressos de forma correta nos distintos tecidos humanos.

   c) Reparo de DNA, que, ao corrigirem os erros produzidos pela mutação, aumentam ou diminuem a quantidade de nucleotídeos da sequência gênica, conferindo-lhe outras funções.

   d) Mutação de DNA, que ocorre nos diferentes tecidos e não são reparados para que as células se especializem nos diferentes tecidos.

   e) Mutação de DNA, que realiza alterações na molécula de DNA, conferindo-lhe funções distintas ao longo da vida do ser vivo.

2. A regulação da expressão gênica em eucariontes pode ocorrer de formas diferentes, em determinados grupos de células, caracterizando estas células de forma única devido aos RNA funcionais expressos que ela possui. A maioria das regulações da expressão dos genes dá-se em nível de transcrição.

Levando em consideração os mecanismos de regulação gênica em organismos eucariontes, associe as colunas, relacionando o tipo de regulação da expressão de genes e seu mecanismo de atuação.

(1) Processamento do pré-RNAm

(2) Fatores de transcrição

(3) Repressores

(4) Acesso à cromatina

( ) Ligam-se ao sítio regulador (acentuador) ou promotor e impedem a ligação dos fatores de transcrição basais ou da RNA-polimerase, impedindo a leitura do gene e síntese do RNA.

( ) Organização em nucleossomos, mais relaxado ou compacto, regulará o acesso da maquinaria de transcrição à fita de DNA, impedindo, ou não, a transcrição.

( ) Divididos em específicos ou basais, são importantes na transcrição do gene, pois são necessários para a ativação (ativadores) da RNA-polimerase que não consegue sozinha se ligar ao promotor gênico.

( ) Processo de ***scplicing***, em que há retirada de íntrons do RNAm. Ainda pode ocorrer o ***splicing*** alternativo, gerando distintos RNAm a partir do mesmo gene, dependendo da necessidade da célula.

A sequência correta da associação é:

a) 1, 2, 3, 4.

b) 2, 4, 1, 3.

c) 3, 4, 2, 1.

d) 3, 2, 4, 1.

e) 4, 2, 1, 3.

3. Cânceres podem ser hereditários ou causados por fatores externos, devido às mutações de DNA. Assim, com base nesta informação, analise as asserções seguintes:

I) O proto-oncogenes, aumenta a proliferação celular. Se houver uma mutação neste gene, passa a ser denominado de oncogenes, que realiza um processo de proliferação celular descontrolado (exagerado). Já os genes supressores de tumores têm como função impedir o processo de duplicação das células defeituosas e funcionam como um freio.

PORTANTO

II) Problemas, como inativação gênica ou mutação dos genes supressores, aumentam o risco de desenvolvimento do câncer, como o supressor de tumor que é o gene correspondente à proteína P53, regulador do ciclo celular com a sinalização da apoptose celular (morte celular). Caso ocorra uma mutação nesse gene da proteína P53, essa proteína será defeituosa, e as células detentoras dessa anomalia não recebem o sinal correto para se autodestruir, assim, continuam o ciclo celular, levando à formação de tumores e ao aparecimento do câncer.

A respeito destas asserções, assinale a opção correta.

a) As asserções I e II são proposições verdadeiras, mas a II não é justificativa correta da I.
b) As asserções I e II são proposições verdadeiras, e a II é justificativa correta da I.
c) A asserção I é proposição verdadeira, e a II é proposição falsa.
d) A asserção I é proposição falsa, e a II é proposição verdadeira.
e) As asserções I e II são proposições falsas.

4. As células são passíveis de erro durante a replicação do DNA, além de serem alvo de danos causados por agentes químicos e, também, físicos, como radiação solar (UV) e outras radiações mais fortes. No entanto 99,9% de todos os erros do DNA são corrigidos por diferentes mecanismos de reparo do DNA para manter a integridade e a estabilidade da molécula.

DE ROBERTIS, E.; HIB, J. **Bases da biologia celular e molecular**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

Sobre os diferentes mecanismos de reparo, avalie as afirmações a seguir como (V) para verdadeiras e (F) para falsas:

I) O mecanismo de reparo conhecido como revisão é aquele em que a própria DNA-polimerase realiza durante o processo de replicação do DNA, em que detectada a adição do nucleotídeo errado, já há a retirada e a substituição pelo nucleotídeo correto.

II) O mecanismo de reparo por mal pareamento ocorre, após a síntese de DNA, com a retirada do nucleotídeo errado e a adição do correto. Esse mecanismo é ativado, pois a radiação UV promove o erro na adição do nucleotídeo durante a replicação da molécula.

III) O reparo por reversão de danos é o mais simples dos mecanismos de reparo, pois a correção ocorre pela reversão da reação química que causou o dano, ou seja, se um grupo extra de átomos foi adicionado ao material genético, ele é retirado por uma reação química inversa.

IV) O reparo por excisão de nucleotídeos é um mecanismo de identificação e remoção da única base com dano, como na desaminação da citosina e conversão em uracila, em que a uracila é retirada por DNA-glicosilases e a DNA-polimerase insere uma nova citosina correta no lugar.

As afirmativas são, respectivamente:

a) F, V, V, F.

b) F, V, F, V.

c) V, V, F, F.

d) V, F, V, F.

e) V, F, V, V.

5

Padrões de Herança Monogênica

Dra. Eloiza Muniz Caparros

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, você terá a oportunidade de conhecer alguns dos princípios e dos conceitos fundamentais no estudo da Genética. Esse estudo inclui os padrões de herança observados por Mendel, em seus experimentos, bem como outros padrões descobertos, posteriormente. Inicialmente, abordaremos alguns conceitos essenciais em Genética e suas aplicações. Depois, avançaremos nos padrões de herança monogênica, entre os quais estão a Primeira Lei de Mendel com suas variações: monoibridismo com dominância completa, monoibridismo com dominância incompleta, co-dominância, genes letais, polialelia e pleiotropia.



Observe a imagem apresentada em que estão os pais e seus dois filhos. Compare as feições e as características físicas mais evidentes em cada um dos membros desta família. Agora, responda: os filhos são mais parecidos com o pai ou com a mãe?

Quando um bebê nasce, é muito comum ouvirmos perguntas como essa que você acabou de responder. É possível, inclusive, que você mesmo já tenha feito alguma pergunta como essa, ou tenha escutado algo como: "Nossa, você é a cara do seu pai/sua mãe!"

A partir destas ideias, surgem alguns questionamentos a respeito da origem da hereditariedade. Tais questionamentos não são recentes, entretanto ainda geram discussões muito atuais e estão presentes em nosso cotidiano. As dúvidas a respeito da semelhança entre pais e filhos tanto em seres humanos quanto em outras espécies foi o passo inicial para as pesquisas em genética. Você sabe como estas características (cor dos olhos, cor da pele, altura) podem ser transmitidas ao longo das gerações?

O estudo da hereditariedade, também chamado de herança biológica ou herança genética, auxilia na identificação, por exemplo, de anomalias genéticas ou mesmo na avaliação dos riscos, durante uma gestação, que a mãe e/ou o bebê podem correr. Outra aplicação bastante interessante da genética é a possibilidade de identificação individual (GRIFFITHS *et al.*, 2013). Isso ocorre, por exemplo, nos testes de paternidade e, também, nos exames forenses (na resolução de crimes).

Vamos testar a genética na prática? Escolha uma família em que todos os indivíduos estão, biologicamente, relacionados, e que você conheça a aparência dos pais e dos filhos (pelo menos dois filhos). Caso queira, pode ser a sua própria família. Para cada indivíduo dessa família, anote as seguintes características:

- cor dos olhos.
- tipo de cabelo (liso/cacheado/crespo).
- altura (separe em indivíduos altos e baixos, com 1,65 como referencial).
- tipo sanguíneo (se possível).

Agora, com estas informações coletadas, observe a presença das características dos filhos. Você consegue dizer quais características entre as analisadas ocorrem com maior frequência, ou seja, quais características parecem dominar sobre as outras?

DIÁRIO DE BORDO

É bastante intuitivo pensar que a genética é a ciência que estuda os genes. Entretanto o que são os genes? Por definição, **genes** são sequências específicas de DNA, que se encontram nos cromossomos, responsáveis pela síntese de proteínas. Na prática, isso significa dizer que os genes são os responsáveis pela expressão fenotípica das características genéticas.

Segundo o Dogma Central da Biologia Celular (vimos na primeira unidade), o DNA é transcrito na forma de RNAm, que, por sua vez, é traduzido em proteínas (CHANDAR, 2015). Colocando de forma mais completa, podemos acrescentar, também, que nos genes estão as informações necessárias para a produção de RNAt (transportador) e RNAr (ribossômico), os quais, também, atuarão na síntese proteica (ALBERTS, 2011).

Além da capacidade de ser transcrito, o DNA também pode ser replicado, o que confere a esta molécula a capacidade fundamental para a perpetuação das espécies: a hereditariedade. A duplicação semi-conservativa do DNA de um organismo lhe confere a garantia de autocópias bastante fiéis, que serão transmitidas para seus descendentes. Isso significa dizer que um gene que determina uma característica em um indivíduo pode atuar (em maior ou em menor dose, como veremos adiante) em seu(s) filho(s).

Atenção! Não confunda Hereditariedade com Genética. Podemos dizer que um governo é hereditário, por exemplo. Mas, quando nos referimos à Genética, estamos falando de características biológicas transmitidas de uma geração a outra.

A partir destas ideias, vamos, agora, nos aprofundar em estudos sobre herança biológica e **conceitos em genética**. Nas unidades anteriores, vimos como se estrutura o material genético e, também, como as informações nele contidas são expressas por meio de síntese proteica. A partir daqui, estudaremos a expressão externa de todo este trabalho realizado pelo DNA, RNA e pelos ribossomos, ou seja, estudaremos os padrões de herança. Para começar a falar sobre os padrões genéticos de herança, precisamos conhecer alguns termos e conceitos que nos ajudarão neste momento.

Seguem alguns termos e conceitos fundamentais para o estudo da Genética. Consulte esta seção sempre que achar necessário.

Cromossomos: são segmentos de DNA que ficam evidentes ao microscópio óptico quando a célula se encontra em metáfase (CHANDAR, 2015), sob a utilização de corantes específicos adequados para tais objetivos (Figura 1).

Cromossomos homólogos: são aqueles que se assemelham no tamanho das cromátides, na posição do centrômero e carregam o mesmo conjunto de genes (Figura 2). Em espécies diploides (2n), os cromossomos homólogos formam pares, sendo um de origem materna (n), e outro de origem paterna (n). Em um cariótipo, os cromossomos podem ser autossômicos ou alossômicos (GRIFFITHS *et al.*, 2013).

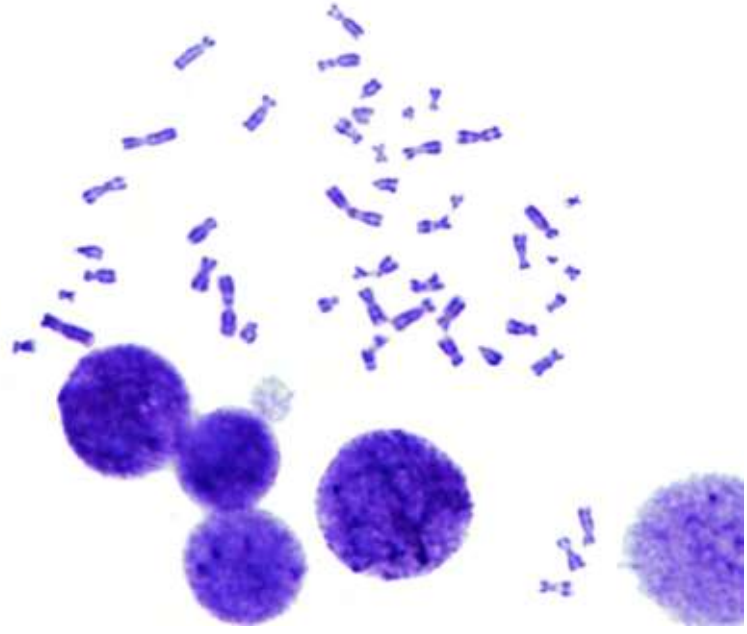


Figura 1 - Cromossomos corados com Giemsa ao microscópio óptico

Descrição da Imagem: fotomicrografia de uma célula humana em metáfase da meiose, em que é possível identificar os cromossomos (46) duplicados, na cor roxa, devido ao corante e em forma de "x".

- **Autossômicos**: são comuns aos machos e às fêmeas de cada espécie. Não participam da determinação sexual.
- **Alossômicos ou sexuais**: determinam o sexo, em muitas espécies. No caso do padrão de herança humano, os cromossomos sexuais são chamados de X e Y. Assim, uma mulher tem o genótipo XX enquanto um homem tem o genótipo XY.

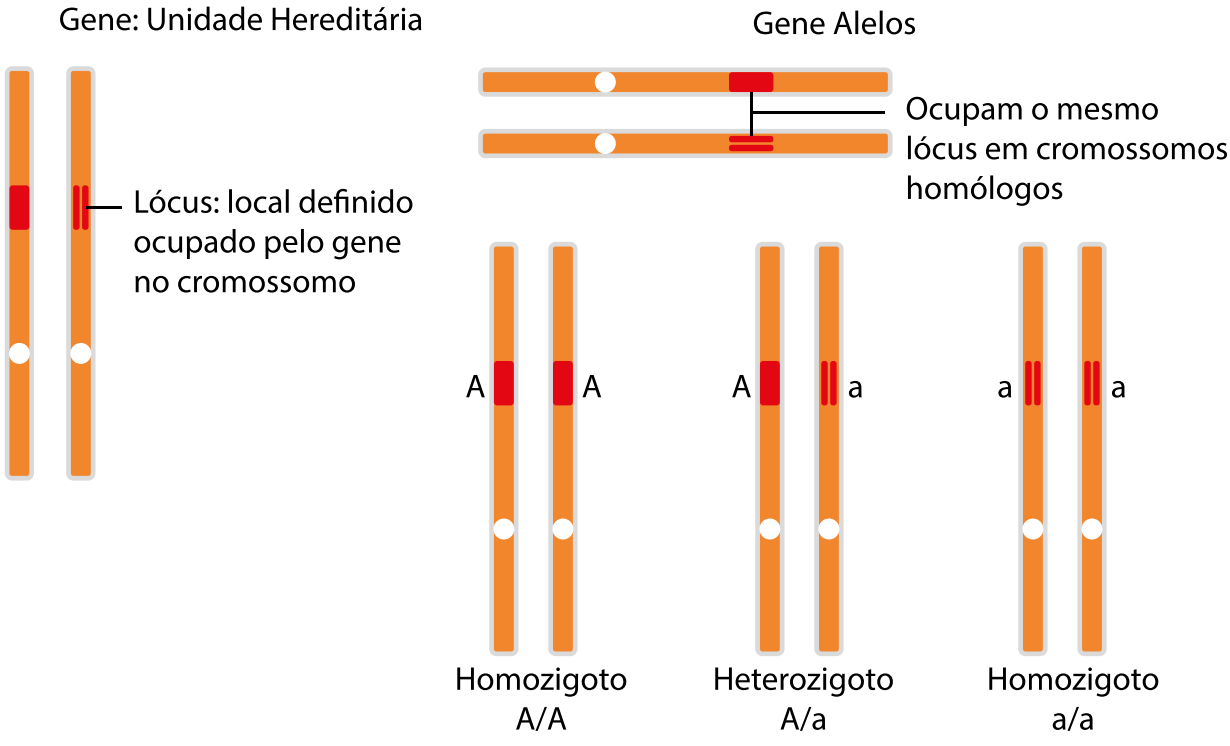


Figura 2 - Representação do lócus gênico em pares de cromossomos homólogos / Fonte: Wikipédia (2017).

Descrição da Imagem: a figura representa pares de cromossomos homólogos (não duplicados), indicando os loci para um gene "A". Cromossomos homólogos são representados como duas barras paralelas na vertical, na cor laranja, com um círculo branco em cada barra (mesma altura), representando o centrômero. Uma porção em vermelho representa o lócus, aparece na mesma altura em cada barra, de modo que as duas representam os genes alelos (genes que ocupam o mesmo lócus em um cromossomo homólogo). Na parte inferior da figura, encontram-se três pares de cromossomos homólogos indicando os loci para o gene "A", que tem os alelos "A" ou "a". O primeiro, da esquerda para direita, é um homozigoto A/A, o segundo um heterozigoto A/a, e o terceiro um homozigoto a/a. Transcrição: Gene: Unidade Hereditária, Lócus: local definido ocupado pelo gene no cromossomo. Genes Alelos: ocupam o mesmo locus em cromossomos homólogos. Homozigoto A/A. Heterozigoto A/a. Homozigoto a/a.

Lócus Gênico: (Plural: *loci*). É o local onde o gene se encontra em um cromossomo (Figura 3). Cada um dos dois cromossomos de um par possui os mesmos *loci* que o seu homólogo.

Gene (cístron): fragmento de DNA capaz de expressar uma ou mais características pela síntese de proteínas, conforme o Dogma Central da Biologia Celular (ALBERTS, 2011).

Alelos: cada uma das formas alternativas de um gene, que pode produzir efeitos distintos no fenótipo (GRIFFITHS *et al.*, 2013). Considerando uma relação de dominância completa, os alelos podem ser:

- **Dominante**: manifesta-se tanto em homozigose quanto em heterozigose. Inibe a ação ou a expressão de seu alelo recessivo. Representado por letras maiúsculas. Ex.: A, B, C, I.
- **Recessivo**: só se manifesta em homozigose. É inibido por seu dominante, quando em heterozigose. Representado por letras minúsculas. Ex: a, b, c, i.

Em uma relação de dominância completa, representamos os alelos nos genótipos, conforme seu padrão dominante ou recessivo. Como nós, seres humanos, somos diploides (2n), nossos genótipos (à exceção dos gametas) são sempre representados com dois alelos (FERREIRA, 2014).

Genótipo: é parte da composição genética de um indivíduo (GRIFFITHS *et al.*, 2013). Refere-se, geralmente, a uma característica em específico. Quanto à composição genética, o organismo pode ser (Figura 3):

- **Homozigoto** (ou puro): seus alelos são idênticos para determinada característica. Por exemplo: AA ou aa; BB ou bb.
- **Heterozigoto** (ou híbrido): possui alelos diferentes para uma característica. Por exemplo: Aa, Bb.

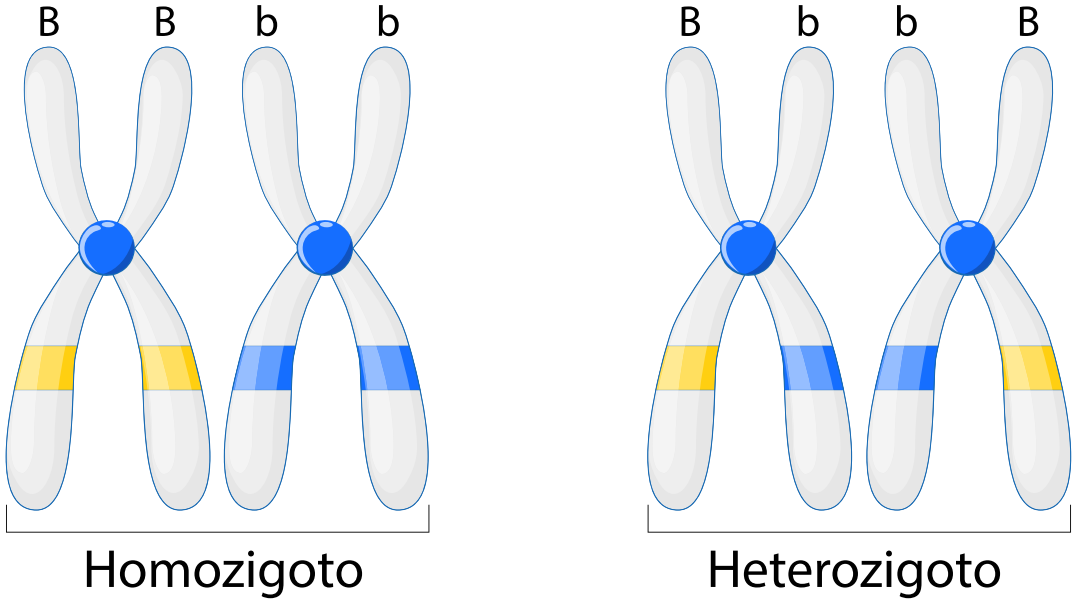


Figura 3 - Diferenças cromossômicas nos genótipos de homozigotos e heterozigotos

Descrição da Imagem: a figura representa dois pares de cromossomos homólogos na cor branca, circundado por uma linha azul, em forma de X, com um círculo cheio em azul, no meio do cromossomo, representando o centrômero. Em cada cromossomo, estão indicados os loci para o gene "B", que podem ter o alelo "B" ou "b" representados por uma porção em amarelo ("B") ou azul ("b").
Nos primeiros dois pares, da esquerda para a direita, temos dois cromossomos homólogos homozigotos: o primeiro par é formado por dois alelos dominantes (BB), e o outro par é formado por dois alelos recessivos (bb). Nos dois pares seguintes, heterozigotos, um par é formado por um alelo dominante, e outro recessivo (Bb) enquanto que o outro é o oposto (bB).

Quando os alelos de um indivíduo são idênticos, na herança com dominância completa, eles podem ser de dois tipos:

- homozigoto dominante (AA): quando os dois alelos são do tipo dominante.
- homozigoto recessivo (aa): os dos alelos são recessivos.

Lembre-se de que, quando os dois alelos são diferentes, chamamos este indivíduo de heterozigoto para a característica em questão.

Fenótipo: é a manifestação perceptível de um genótipo em interação com o meio (GRIFFITHS *et al.*, 2013). Por exemplo, a cor azul para os olhos de uma pessoa é seu fenótipo para esta característica (Figura 4), assim como o tipo sanguíneo A positivo também é outro fenótipo para outra característica.



Figura 4 - As cores azul e castanho são expressões fenotípicas que indicam genótipos distintos para a característica cor dos olhos

Descrição da Imagem: a figura representa os fenótipos azul e castanho para cor dos olhos, mostrados pelas partes de dois rostos femininos, aproximados e que evidenciam o olho de cada um deles. A primeira imagem, à esquerda, mostra um olho azul (olho esquerdo), num rosto de pele branca e sobrancelhas claras. A segunda, à direita, mostra um olho castanho (olho direito), num rosto de pele mais escura e sobrancelhas de cor castanha.

Fenocópia: é um fenótipo que simula o efeito de outro genótipo. Ocorre quando um organismo manifesta um fenótipo diferente do que deveria ser expresso por seu genótipo, devido à influência do ambiente. As fenocópias não são hereditárias. Podemos citar como exemplo de fenocópia a pele bronzeada por efeito da exposição à luz solar (PIMENTEL *et al.*, 2013).

Título: Evolução em quatro dimensões
Autor: Eva Jablonka e Marion J. Lamb
Editora: Cia das Letras
Sinopse: neste livro, as autoras apresentam uma releitura das concepções lamarckistas sobre evolução biológica. Elas identificam quatro **dimensões** na evolução - quatro sistemas de herança que desempenham um papel na evolução: a genética, a epigenética (ou transmissão de características celulares, alheia ao DNA), a comportamental e a simbólica (transmissão por meio da linguagem e de outras formas de comunicação simbólica).



Expressividade do gene: modo como os alelos se expressam, podendo ser uniforme ou variável.

- **Uniforme**: um alelo expressa sempre um único tipo de fenótipo de fácil identificação.
- **Variável**: a expressão do alelo corresponde a vários padrões de fenótipos ou a vários graus de expressão.

Penetrância: é a porcentagem de indivíduos de uma população com um dado genótipo que expressa o fenótipo associado a esse genótipo. Um genótipo pode não expressar o fenótipo correspondente, devido a genes epistáticos ou mesmo devido aos efeitos ambientais. A penetrância pode ser do tipo completa ou incompleta (GRIFFITHS *et al.*, 2013).

- **Completa**: o gene determina o fenótipo correspondente sempre que estiver presente e em condições de se expressar.
- **Incompleta**: apenas uma parcela dos indivíduos com o mesmo genótipo expressa o fenótipo correspondente.

Vamos falar um pouco sobre a **História da Genética**. Hoje, os estudos em Genética e Biologia Molecular estão bastante avançados a ponto de conseguirmos até manipular, diretamente, os genes, criando organismos transgênicos (com material genético de duas espécies diferentes). Entretanto os estudos nesta área começaram de maneira rudimentar e há, relativamente, pouco tempo. A genética é uma ciência recente, tanto que o próprio termo **gene** foi cunhado apenas em 1909, pelo geneticista dinamarquês Wilhelm Johannsen, que conceituou o termo gene para se referir aos aspectos da herança biológica (GRIFFITHS *et al.*, 2013).



Figura 5 - Gregor Mendel (1822-1884)

Descrição da Imagem: a figura representa um retrato ilustrado do busto do monge e geneticista Gregor Mendel, com traje preto, de pele clara, usando óculos redondos, os cabelos castanhos e repartidos, no lado esquerdo do topo da cabeça.

Mas começaremos do início e falaremos sobre o monge Gregor Mendel (1822-1884), que, na verdade, era um botânico que se interessava por Matemática e Estatística (Figura 5). Em seus experimentos, ele passou a testar cruzamentos sucessivos com ervilhas, observando cada característica em separado.

Existiam algumas ervilhas com as sementes amarelas e outras com as sementes verdes. Algumas plantas eram baixas, outras eram altas, conforme a figura a seguir:

	Cor da flor	Formato da semente	Cor da semente	Cor da vagem	Formato da vagem	Altura da planta	Posição da flor
DOMINANTE	Roxo	Lisa	Amarela	Verde	Inflada	Alta	Axial
RECESSIVO	Branca	Enrugada	Verde	Amarela	Constrita	Baixa	Terminal

Figura 6 - Características fenotípicas das plantas Pisum sativum (ervilhas) estudadas e determinadas por Mendel, com um fenótipo dominante e outro recessivo

Descrição da Imagem: a figura representa um quadro em cujas colunas temos as características fenotípicas das plantas Pisum sativum (ervilhas) analisadas (Cor da flor, formato da semente, cor da semente, cor da vagem, formato da vagem, altura da planta e posição da flor), enquanto que, na primeira linha, temos os nomes das características listadas anteriormente e destacadas na cor azul, na segunda temos a classificação dessas características em "dominantes" e a terceira em "recessivas". As características dominantes são: flor roxa, semente lisa, semente verde, vagem verde, vagem inflada, planta alta e posicionamento axial das flores, e as recessivas são: flor branca, semente enrugada, semente verde, vagem amarela, vagem constrita, planta baixa e posição terminal das flores.

Mendel realizou seus testes em ervilhas, plantas com as quais já estava familiarizado, eram de fácil cultivo e cujas gerações parental e filha eram separadas por curtos períodos de tempo (GRIFFITHS *et al*., 2013). Em seus estudos, ele chegou ao que, hoje, chamamos de **Primeira Lei de Mendel**. Para facilitar e direcionar, mais adequadamente, nossos estudos, utilizaremos, em vez de ervilhas de Mendel, características humanas. As conclusões genéticas são as mesmas, entretanto a aplicabilidade em humano é mais conveniente em sua formação profissional.

Para facilitar nossos estudos, subdividiremos a Primeira Lei de Mendel em categorias, conforme as características estudadas. Desse modo, teremos:

- Monoibridismo com Dominância Completa.
- Monoibridismo com Dominância Incompleta.
- Monoibridismo com Codominância.
- Genes Letais.
- Polialelia (Alelos Múltiplos).
- Pleiotropia.

Monoibridismo com Dominância Completa

Para entender o padrão mendeliano de herança, quando se trata da Primeira Lei de Mendel, é fundamental que você se lembre que, aqui, nós sempre estudaremos uma característica por vez. Como exemplo, estudaremos um caso de **Monoibridismo com dominância completa**: o **albinismo oculocutâneo**, em seres humanos (Figura 7) (WILLARD; McINNES; NUSSBAUM, 2014).



Figura 7 - Duas crianças com pigmentação normal da pele e, ao centro, uma criança albina

Descrição da Imagem: a figura mostra três crianças lado a lado, cada uma com um tipo de pigmentação da pele. A primeira, representa uma menina, com trajes em amarelo, cabelos longos e na cor castanha, pele clara e olhos estreitos e escuros. A segunda (ao centro) representa uma menina albina, com trajes claros, pele, cabelos e pelos na cor branca e olhos azuis. A terceira criança representa um menino, com traje preto, pele escura (parda) e cabelos e olhos escuros.

Chamamos de **albinismo** um grupo de alterações genéticas que causam a redução ou até a falta de pigmentação na pele, nos cabelos e nos olhos de quem as possui (Figura 8). Aqui em nosso exemplo, estudaremos a herança mendeliana do **albinismo oculocutâneo tipo 1**, que é condicionado por um alelo recessivo de um gene localizado no cromossomo 11. Caso você não seja albino(a), em suas células, esse gene codifica a enzima tirosinase, que atua na conversão de tirosina em melanina (o pigmento presente na pele).

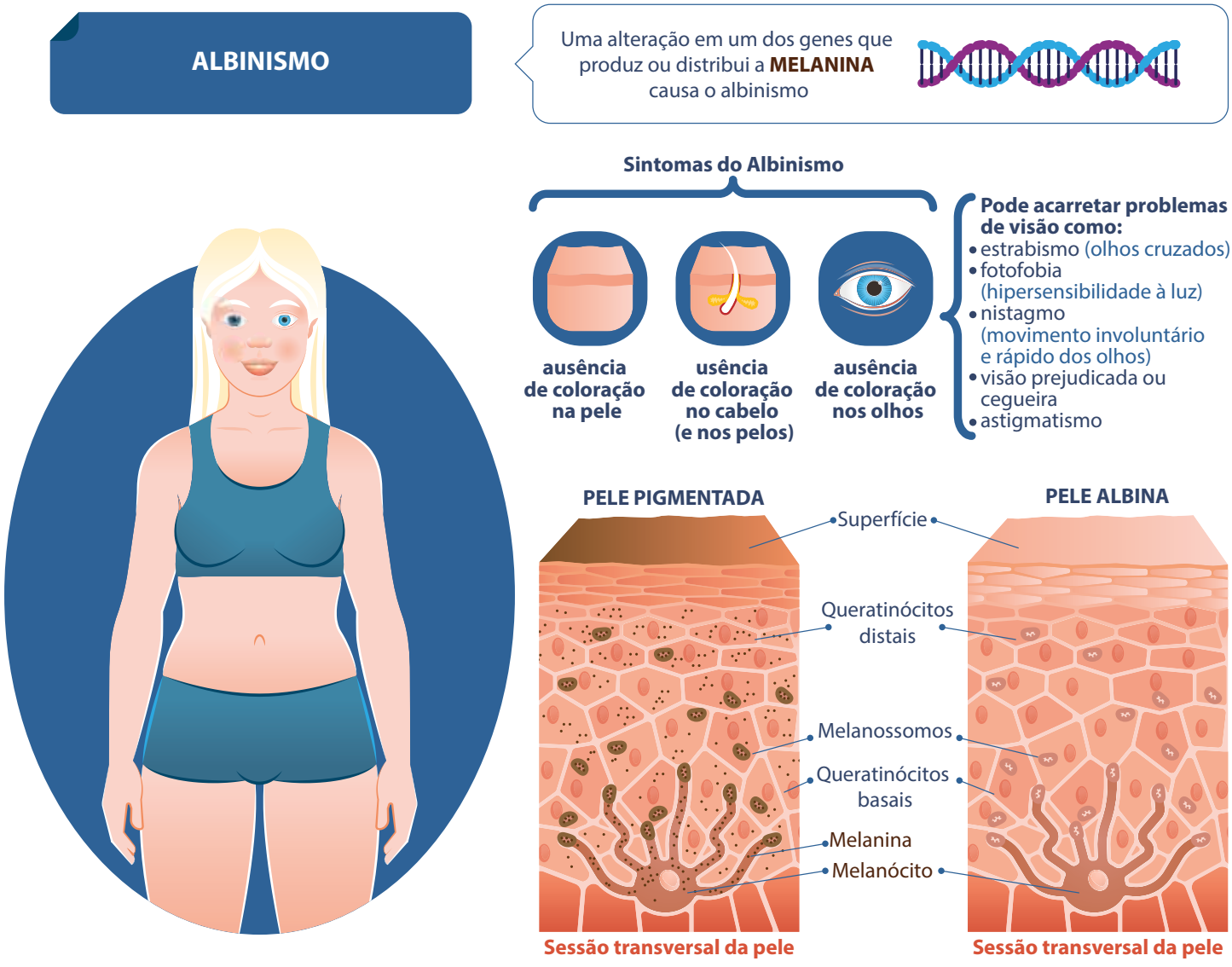


Figura 8 - Alterações fenotípicas que caracterizam o albinismo em seres humanos

Descrição da Imagem: a figura representa as alterações fenotípicas do albinismo. Na parte superior da figura, temos a definição de albinismo - alteração em um dos genes que produz ou distribui a melanina no organismo humano, e os sintomas - ausência de coloração na pele, nos cabelos e nos olhos, podem apresentar problemas de visão (estrabismo, fotofobia, nistagmo, visão prejudicada ou cegueira, astigmatismo. Na parte inferior da figura, da esquerda para direita, temos um círculo azul com a caracterização do corpo de uma mulher albina evidenciada. À direita, temos uma esquematização das camadas de uma pele escura, que apresenta maior quantidade de melanócitos e queratinócitos com melanina e uma pele clara com menor quantidade destes elementos.

Segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia, a principal fonte de vitamina D é proveniente da exposição solar. Desse modo, pessoas com albinismo precisam realizar fotoproteção estrita, além de ser necessária a suplementação com vitamina D a fim de evitar problemas decorrentes da deficiência dessa vitamina, como alterações ósseas e imunológicas.

Agora que você já conhece os efeitos que um alelo variante para a coloração da pele pode provocar, vamos ao padrão de herança mendeliana clássica. Chamar de "A" o alelo que determina a pigmentação normal da pele, e de "a" o alelo recessivo, que, quando presente em dose dupla (nos indivíduos homozigotos recessivos) determina o albinismo. Sabendo que nós, seres humanos, somos diploides (2n), temos, então, três genótipos possíveis (AA, Aa e aa) e apenas dois fenótipos: albino e não albino. Ou seja:

- AA: homozigoto dominante determina pigmentação normal.
- Aa: heterozigoto com pigmentação normal.
- aa: homozigoto recessivo determina o albinismo.

Vamos, então, supor que Amanda, homozigoto dominante (AA) casa-se com Alberto, um homem albino (aa). Você consegue determinar os genótipos e os fenótipos possíveis para os filhos (e filhas) deste casal?

Para isso, deverá seguir algumas etapas. A primeira delas é determinar quais gametas cada um dos indivíduos parentais produzirá. Isso significa dizer que, em nosso exemplo, Amanda, que é AA, só produzirá gametas do tipo "A". Já Alberto, albino (aa), só produzirá gametas do tipo "a". Seus filhos, portanto, necessariamente, herdarão um alelo "A" da mãe e um alelo "a" do pai. Ou seja, todos os filhos deste casal terão o genótipo "Aa" e, consequentemente, terão um fenótipo idêntico ao da mãe para a pigmentação da pele.

Agora, imagine que um dos filhos deste casal, Bruno, já adulto, conhece uma mulher, Bianca, também de pigmentação normal da pele, mas que é filha de uma mulher albina. Neste novo casamento, você consegue prever quais são os genótipos e fenótipos possíveis para os filhos de Bruno e Bianca?

Neste caso, precisamos primeiro determinar os genótipos dos indivíduos parentais, para, então, determinar quais gametas eles produzirão. Bruno, como já vimos, é heterozigoto para o albinismo (Aa). Bianca, por sua vez, tem a pigmentação da pele normal, o que significa dizer que, necessariamente, ela possui um alelo dominante (A). Além disso, Bianca é filha de mãe albina, ou seja, ela herdou da mãe um alelo recessivo para esta característica (a). Sendo assim, o genótipo de Bianca também é heterozigoto (Aa).

Agora, vamos aos gametas: Bruno (Aa) pode produzir espermatozoides que carregam o alelo dominante (A), mas também pode produzir outros que carregam o alelo recessivo (a). Dizemos, então, que Bruno é heterogamético. Com Bianca, acontece um processo semelhante. Ela pode produzir ovócitos com o alelo dominante (A) e outros com o recessivo (a), ela, também, é heterogamética. Temos, assim, o casamento de dois heterozigotos (Aa x Aa).

Vamos, então, determinar as possíveis combinações de encontro desses alelos nos filhos do casal. Para isso, utilizaremos o quadro de Punnet (Figura 9).

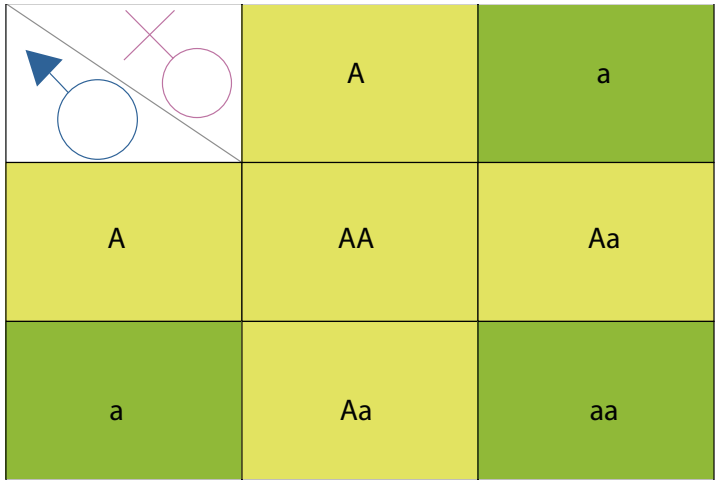
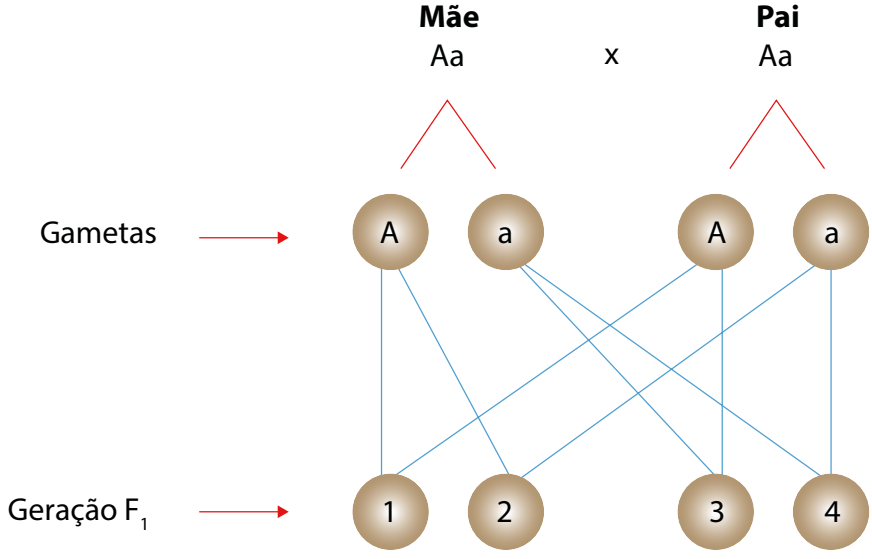


Figura 9 - Quadro de Punnet com as possíveis combinações genotípicas para o cruzamento entre dois heterozigotos

Descrição da Imagem: a figura representa um quadro de Punnet com os gametas feminino e masculino e as possíveis combinações genotípicas para seus descendentes. Os gametas feminino produzidos são "A" ou "a" e estão representados nas linhas, e os masculinos são «A» ou «a» e estão representados na coluna. A partir destes dados, o quadro é preenchido com as quatro combinações possíveis: AA (um do pai, outro da mãe); Aa (A do pai e "a" da mãe); Aa (A da mãe e "a" do pai) e aa (um do pai, outro da mãe).
Transcrição: Proporção fenotípica: 3:1; Proporção genotípica: 1:2:1

Conforme as combinações observadas no quadro (Figura 9), os filhos deste casal podem apresentar três genótipos diferentes: **AA**, **Aa** ou **aa**, na proporção 1:2:1. Além disso, quanto ao fenótipo, dessas quatro possibilidades, serão três filhos com a pigmentação normal da pele, e um albino, resultando na proporção 3:1.



Cruzamento de dois heterozigotos

Figura 10 - Cruzamento entre dois indivíduos heterozigotos (Aa x Aa)

Descrição da Imagem: a imagem representa um esquema do cruzamento em que a mãe e o pai são heterozigotos (Aa). Os gametas são representados com círculos na cor marrom, onde cada um dos quatro círculos representa um alelo (A, a, A, a), e as linhas pontilhadas representam as possibilidades de cruzamento. Tanto a mãe quanto o pai produzem gametas de dois tipos: "A" ou "a". Como resultado dos cruzamentos são apresentados F1(primeira geração filha) com as seguintes possibilidades de genótipos dos descendentes: AA no indivíduo 1; Aa no indivíduo 2; Aa no indivíduo 3; (4) aa no indivíduo 4.

Com estes resultados, acabamos de realizar o mesmo tipo de **cruzamento** (ou casamento, como preferir) que Mendel realizou com as ervilhas. Em seus experimentos, Mendel chegou à conclusão de que os gametas são puros em relação aos fatores hereditários (que hoje sabemos serem os alelos), e a isso damos o nome de **Princípio da pureza dos Gametas**. De acordo com esse princípio, cada gameta (espermatozoide ou ovócito) carrega apenas um tipo de informação genética para uma dada característica (Figura 10).

Sensibilidade ao sabor amargo: Monoibridismo com dominância completa

Em 1931, o químico Arthur Fox descobriu, acidentalmente, a sensibilidade ao sabor amargo da feniltiocarbamida (phenylthiocarbamide, PTC). Estudos posteriores mostraram um componente genético nesta característica uma vez que se trata de um caso de herança Mendeliana clássica. A sensibilidade à PTC é controlada por um alelo dominante (S) que determina sensibilidade à PTC e um alelo recessivo (s) não sensível à PTC. Posteriormente, foi descoberto o principal gene envolvido na sensibilidade ao PTC, o gene TAS2R38 (situado no cromossomo 7). Este gene codifica um domínio transmembrana do receptor de gosto amargo, expresso nas papilas gustativas da língua. A ligação de moléculas ao receptor TAS2R38 é o que leva à percepção do gosto amargo. A PTC é encontrada em vegetais, como brócolis, couve, couve-de-bruxelas, couve-flor, agrião e repolho. Ela também pode ser encontrada em pimenta, chá verde, vinho tinto e em gramas e capins (FERREIRA, 2014).

Você pode observar isso em nosso exemplo: Alberto produzia apenas espermatozoides tipo "a", enquanto Amanda só produzia ovócitos do tipo "A". Bruno, por sua vez, podia produzir espermatozóides de dois tipos, ou "A" ou "a" (mas apenas um tipo de alelo está presente em cada espermatozoide). O mesmo acontece com os ovócitos de Bianca, que podem ser "A" ou "a" (mas nunca ambos ao mesmo tempo).

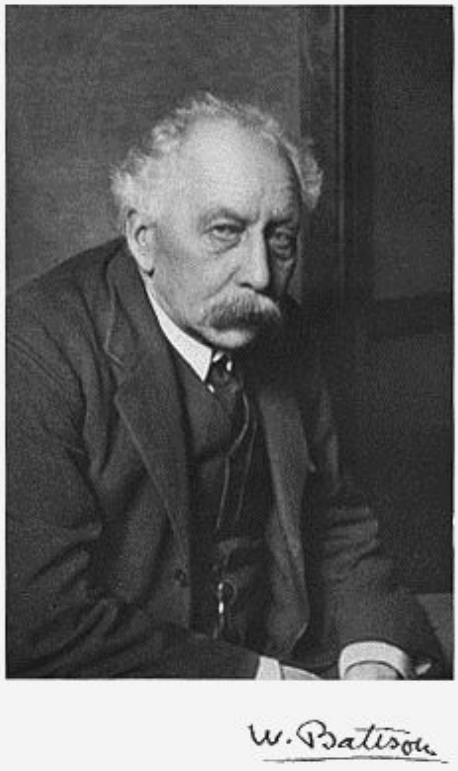
Portanto, podemos enunciar a **Primeira Lei de Mendel** da seguinte maneira (GRIFFITHS *et al.*, 2013):

> *"Os fatores que condicionam uma característica segregam-se (separam-se) na formação dos gametas. Estes, portanto, são puros com relação a cada fator".*

A segregação dos alelos de cada um dos indivíduos que estudamos é o que gera a variabilidade genética em seus descendentes. O padrão de herança do albinismo, como vimos, envolve apenas um gene (isto é, monogênica), que está situado em um cromossomo autossômico, e com dominância completa. A dominância completa implica dizer que apenas o alelo dominante (A) já é suficiente para a expressão

total da característica. Em nosso exemplo, a presença do alelo A, mesmo nos heterozigotos, determina a pigmentação normal da pele, ou seja, o fenótipo dos heterozigotos (Aa) é idêntico ao fenótipo dos homozigotos dominantes (AA).

E se nem todo gene for assim, como no albinismo? E se nem todo alelo dominante encobrir totalmente a expressão do recessivo?



Até agora, nós estudamos os primeiros eventos que marcaram o início dos estudos sobre hereditariedade biológica, com os experimentos de Mendel. Vamos, então, retomar o contexto histórico da Genética. O termo **genética** foi criado, em 1902, pelo cientista William Bateson (Figura 11), um grande defensor das ideias de Mendel (WILLARD; McINNES; NUSSBAUM, 2014). Bateson foi quem descobriu os trabalhos feitos por Mendel, que ficaram esquecidos por, aproximadamente, 70 anos. Mendel morreu em 1884, sem o reconhecimento científico de seus experimentos e, principalmente, das conclusões tiradas a partir deles.

Figura 11 - Willian Bateson (1861-1926) / Fonte: Wikimedia Commons (2014, on-line).

Descrição da Imagem: Fotografia de perfil de Willian Bateson, com sua assinatura abaixo da imagem.

No início do século XX, Bateson, durante uma viagem à Europa, entrou em contato com os trabalhos de Mendel. A rigorosidade dos experimentos de Mendel, o detalhamento metodológico e as (agora chamadas) leis elaboradas pelo cientista fizeram com que Bateson se tornasse um grande divulgador das ideias de Mendel, na Europa e nos EUA.

Com a retomada dos estudos de hereditariedade biológica, então, algumas perguntas passaram a ser pauta para os cientistas da época. Isso porque Mendel não conhecia a estrutura molecular das

células, além de que naquele período o DNA sequer havia sido descrito como molécula responsável pela herança biológica (o que foi realizado apenas em 1953, com a publicação que rendeu um prêmio Nobel a Watson e Crick). Entre as perguntas feitas pelos cientistas, no começo do século passado, estavam: (I) Onde se localizam os fatores hereditários, descritos por Mendel, nas células? (II) Como ocorre a separação desses fatores?

Foi, então, que, em 1902, um cientista chamado Walter Sutton (1877-1916) conseguiu relacionar as Leis de Mendel com a formação de gametas na meiose. Sutton estudava a formação de gametas em gafanhotos cujas células apresentam cromossomos grandes, facilmente observáveis sob microscópio óptico. Graças aos seus estudos, várias etapas da meiose puderam ser esclarecidas (PIMENTEL *et al*., 2013).

Em seus estudos com células gaméticas de gafanhotos, Sutton observou a separação dos cromossomos homólogos e, então, relacionou a meiose com as Leis de Mendel. Isso porque os fatores hereditários citados por Mendel, na verdade, são os alelos, que se situam nos cromossomos e se separam na formação dos gametas, separação observada por Sutton. Em 1903, a publicação de *Os cromossomos na Hereditariedade* (Sutton) afirma que os fatores hereditários - alelos - estão localizados nos cromossomos homólogos.

Sendo assim, quando os cromossomos homólogos se separam na formação dos gametas - o que ocorre na Anáfase I (meiose) – automaticamente, os fatores hereditários que estão nos cromossomos se separam também. Esta conclusão de Sutton é conhecida como **Teoria Cromossômica da Hereditariedade**, que uniu os conhecimentos da meiose com os conhecimentos de Mendel. Por meio dela, as perguntas realizadas pelos geneticistas do início do século XX puderam ser esclarecidas, pois: (I) os fatores hereditários, descritos por Mendel, se situam nos cromossomos; (II) a separação desses fatores ocorre na Anáfase I da Meiose (WILLARD; McINNES; NUSSBAUM, 2014).

Para aprofundar melhor nossos conhecimentos a respeito da Teoria Cromossômica da Hereditariedade, precisaremos retomar alguns conceitos relacionados à Meiose, um tipo de divisão de células eucariontes que origina gametas (células reprodutivas). Ao final de cada ciclo meiótico, são formadas quatro células haploides (n) a partir de uma célula diploide (2n) original (Figura 12).

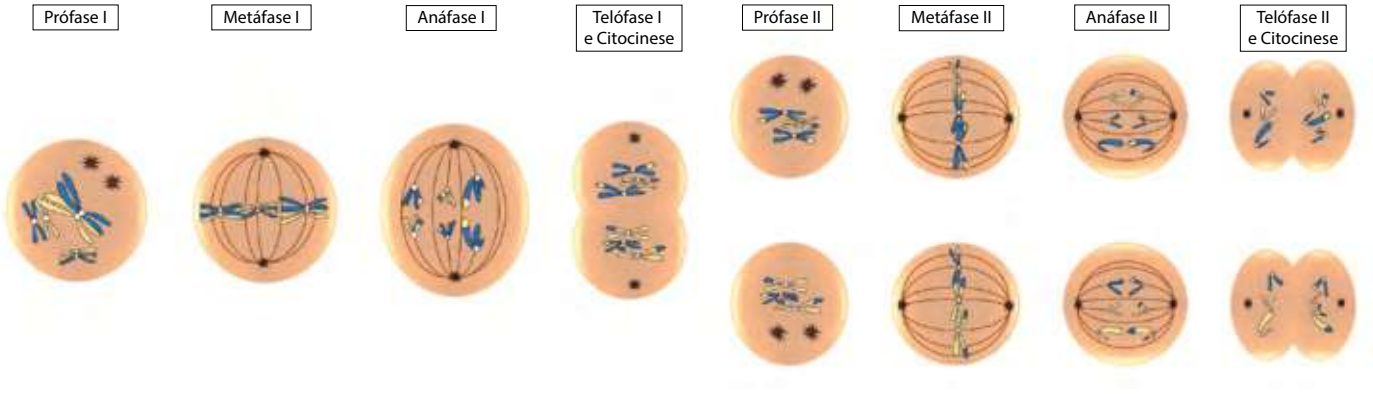


Figura 12 - Meiose Meiose em uma célula com seis cromossomos

Descrição da Imagem: a figura representa as etapas da Meiose (Prófase I, Metáfase I, Anáfase I, Telófase I e Citocinese, Prófase II, Metáfase II, Anáfase II, Telófase II e Citocinese) de uma célula hipotética com 2n = 6 cromossomos. A célula é representada por um círculo na cor salmão, com cromossomos homólogos em seu interior (três em azul e três em amarelo). Da esquerda para a direita, ocorre o processo de meiose I, com as etapas: prófase I, com a condensação dos cromossomos e crossing over; metáfase I, com formação da placa metafásica; anáfase I, com a separação dos cromossomos homólogos; e telófase I, com a formação de duas células-filha e citocinese. Na meiose II, inicia-se o processo de divisão com duas células originadas na meiose I. As etapas da meiose II são: prófase II, com a condensação dos cromossomos; metáfase II, com a formação da placa metafásica; anáfase II, com a separação das cromátides-irmãs; telófase II, com formação de quatro células-filha, com n=3 cromossomos cada; finalmente, a citocinese.

Sabendo disso, retomaremos a família que possui indivíduos albinos. Amanda, que tem pigmentação normal, é casada com Alberto (albino). Os dois têm um filho, Bruno, que tem o mesmo fenótipo da mãe. Bruno casa-se com Bianca, que é filha de mãe albina. Você consegue determinar a segregação dos alelos para a pigmentação da pele nesta família? Faremos isso juntos, então.

Primeiro, para o casamento de Amanda e Alberto. As células de Amanda são homozigotas dominantes para a pigmentação da pele (AA), o que implica os cromossomos presentes em seus ovócitos serem sempre do tipo "A" para esta característica. Já Alberto, que é albino, é homozigoto recessivo e, por isso, os cromossomos de seus espermatozoides carregam o alelo "a", que caracteriza o albinismo. Na gametogênese de Amanda e de Alberto, todos os gametas receberão o mesmo tipo de alelos, "A" para ela, "a" para ele. Na fecundação, o ovócito e o espermatozoide se encontraram e originaram Bruno, que é heterozigoto (Aa) (Figura 13).

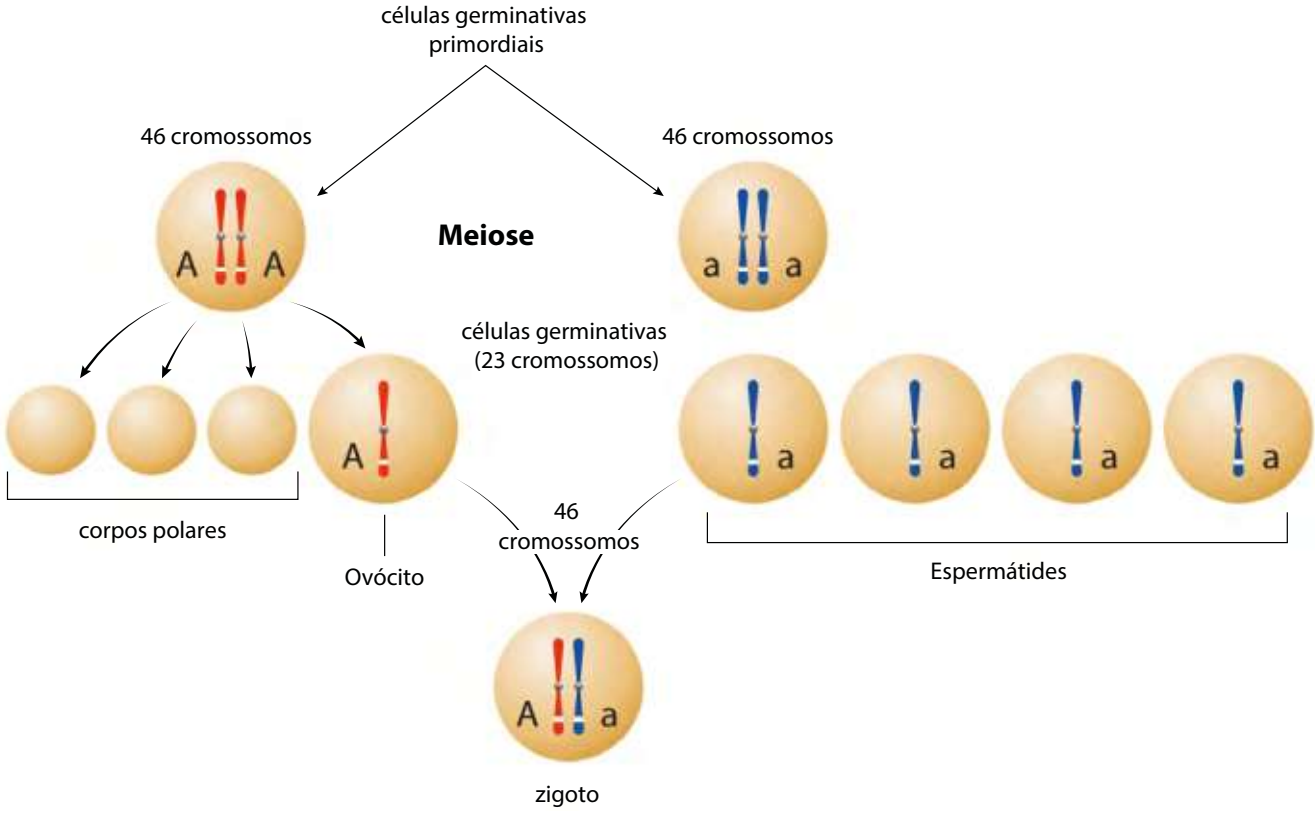


Figura 13 - Esquema mostrando a meiose que ocorreu na gametogênese do casal Amanda (em vermelho; AA) e Alberto (em azul; aa), originando Bruno, heterozigoto para o albinismo

Descrição da Imagem: ilustração esquemática que representa duas células, por meio de círculos na cor bege. Cada célula tem 46 cromossomos, mas, na imagem, é representado apenas um par de cromossomos. As células passam por meiose, e o número de cromossomos cai para 23. Nas células-filha formadas, também representadas por círculos, há somente uma das cromátides-irmãs dos cromossomos. À esquerda, é representada a meiose feminina, que resulta no ovócito e em três corpos polares. À direita, está a meiose masculina, em que são representadas quatro células-filha, os espermatozoides. Ao final, ovócito e espermatozoide se unem para formar o zigoto, com uma cromátide proveniente da mãe (A) e outra proveniente do pai (a).

Nas células de Bruno, portanto, no par cromossômico 11, há um alelo «A» e outro «a», os quais serão segregados na formação de seus espermatozoides. Desse modo, se um indivíduo, assim como Bruno, é heterozigoto para determinada característica, ele possui, então, dois alelos: "A" e "a". Cada um dos alelos se situa em um dos dois cromossomos que formam o par homólogo, o que significa dizer que um alelo (fator hereditário) foi herdado do pai (a), enquanto o outro foi herdado da mãe (A).

Nesse ponto, precisamos retomar, também, alguns conceitos referentes ao Ciclo Celular (Figura 14). No ciclo de vida de uma célula, existem, basicamente, dois períodos: a intérfase e a divisão celular (Mitose ou Meiose). Como estamos estudando a formação de gametas, focaremos na meiose, especificamente. Assim, na intérfase - que antecede a meiose - ocorre a duplicação do DNA. Desse modo, a partir da fase S da intérfase, cada cromátide carrega uma cópia dos alelos, agora, duplicados. A partir de então, os cromossomos homólogos formam pares, que ficam evidentes na Metáfase I da Meiose. Na Anáfase I, os cromossomos homólogos e, consequentemente, os alelos, também, serão separados

uma vez que os alelos estão nos cromossomos. Portanto, podemos concluir que, durante a Anáfase I da Meiose, os alelos são segregados.

Na Meiose II, que ocorre na sequência, há a separação das cromátides irmãs. Estas, quando separadas, passam a ser chamadas de cromossomos. Formam-se, então, quatro células gaméticas, de modo que 50% dos gametas de Bruno carregam o alelo "A", enquanto os outros 50% carregam o alelo "a".

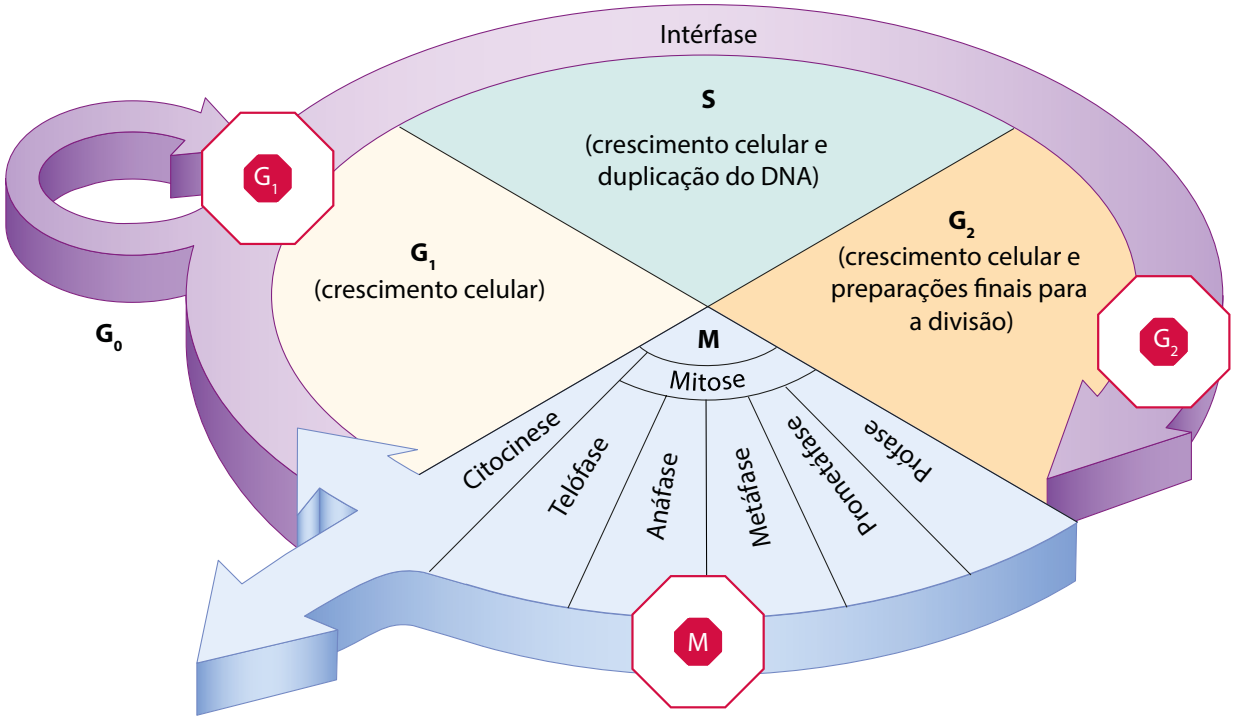


Figura 14 - As fases do Ciclo Celular: Interfase e mitose

Descrição da Imagem: a figura em formato de círculo representa as etapas do ciclo celular. Na intérfase, representada por bordas rochas em formato de setas, ocorrem as etapas G0 ou fase de dormência, representado por uma seta que sai e volta ao ciclo em G1, formando um ciclo particular; G1: fase de crescimento e síntese proteica; S: duplicação do DNA; G2: crescimento celular e preparação para a divisão. Já na fase de M (mitose), ocorrem as etapas: Prófase, Metáfase, Anáfase e Telófase. Por se tratar de uma mitose, as células-filha têm o mesmo número de cromossomos que a célula parental e podem tanto continuar a se multiplicar quanto passarem por diferenciação celular.

Você se lembra da Primeira Lei de Mendel? Segundo essa lei, na formação dos gametas, os alelos são separados (GRIFFITHS *et al.*, 2013). Esses alelos (ou fatores) encontrarão-se novamente na fecundação. A segregação de fatores foi descrita por Mendel, em 1863. Entretanto foi apenas com os estudos de Sutton que a separação de alelos, adiantada por Mendel, pode ser explicada, por meio da Meiose. Isso implica dizer que, quando elaboramos um quadro de Punnet, estamos fazendo nada menos do que a simulação do que ocorre na Anáfase I da Meiose de cada um dos indivíduos parentais (PIMENTEL *et al.*, 2013). Ou seja, quando determinamos as possibilidades alélicas, nos gametas dos pais, estamos simulando o que ocorreu na Meiose da gametogênese de cada um deles.

Além disso, a Primeira Lei de Mendel aborda, também, o Princípio da Pureza dos Gametas (GRIFFITHS *et al.*, 2013), que, também, é explicado pela Meiose, na formação dos gametas, uma vez que, segregados, cada gameta carrega uma única informação para determinado caracter. Isso significa que cada gameta tem apenas uma cópia de um dos alelos do indivíduo parental para uma dada característica.

Vimos que Mendel deu o pontapé inicial para o estudo da hereditariedade biológica, e que Sutton difundiu e ampliou as ideias de Mendel. Além de Sutton, outro cientista contemporâneo a ele, Theodor Boveri (1862-1915), estudando a composição cromossômica de ouriços-do-mar, chegou às mesmas conclusões que Sutton a respeito da relação existente entre a meiose e a Primeira Lei de Mendel. Por isso, podemos, também, intitular esta ideia como Teoria Cromossômica da Herança Sutton- Boveri.



Com os estudos de Mendel, Sutton e Boveri, surgiram novos questionamentos no campo da Genética. Por exemplo, sabemos que os genes se localizam nos cromossomos. Entretanto qual seria a organização dos genes dentro de um cromossomo? Eles são fixos, ou podem se movimentar?

Utilizando a herança monogênica do albinismo, estudamos o Monoibridismo de Dominância Completa (WILLARD; McINNES; NUSSBAUM, 2014). Entretanto nem sempre um indivíduo heterozigoto para determinada característica tem o fenótipo idêntico ao do homozigoto dominante. Em alguns casos, pode ser que a expressão da característica de um alelo não seja suficiente para inibir a expressão do outro. Como resultado, temos a formação de fenótipos intermediários nos heterozigotos. Este padrão de herança é chamado de Monoibridismo com dominância incompleta (ou intermediária).

Quando isso ocorre, fica evidente que, em alguns genes, nenhum alelo é completamente dominante, e o fenótipo dos heterozigotos é uma **mistura** dos homozigotos. A fim de ilustrar o padrão de dominância incompleta, utilizaremos dois exemplos: (I) a cor das pétalas da flor da planta maravilha (*Mirabilis* sp.) e (II) a presença de receptores de colesterol em humanos.

Na flor da maravilha (*Mirabilis* sp.) (Figura 15), a pigmentação das pétalas é um exemplo de dominância incompleta. Nessa espécie, flores que apresentam pétalas brancas (genótipo BB) produzem uma proteína não funcional em vez de uma proteína funcional, que é responsável pela pigmentação. Por sua vez, flores de pétalas vermelhas (genótipo VV) apresentam o alelo V e produzem uma proteína funcional responsável pela pigmentação. Entretanto, quando os alelos aparecem combinados (VB), as pétalas são cor de rosa, de modo que metade das proteínas produzidas por essa planta é funcional (alelo V), enquanto a outra metade não é (alelo B). Sendo assim, esses alelos se combinam, formando três genótipos e três fenótipos diferentes:

- VV: flores vermelhas.
- VB: flores rosa.
- BB: flores brancas.



Figura 15 - Flor da planta conhecida como Maravilha (Mirabilis sp.)

Descrição da Imagem: a figura representa a parte superior da planta Mirabilis sp., com suas flores e botões rosa, sépalas e folhas verdes. Em primeiro plano na imagem, encontram-se duas flores e alguns botões, enquanto que as outras partes da planta estão em segundo plano e desfocadas.

Ao realizarmos o cruzamento (Figura 16) de duas plantas homozigotas (VV x BB), uma vermelha e outra branca (geração parental, ou "P"), 100% dos descendentes (geração filha ou F1) terão o genótipo VB e serão cor de rosa. Se cruzarmos dois indivíduos da F1, heterozigotos (VB x VB), teremos (Quadro 1):

	V	B
V	VV (vermelha)	VB (rosa)
B	VB (rosa)	BB (branca)

Quadro 1- Quadro de Punnet para o cruzamento entre dois heterozigotos, VB x VB

- 25% dos descendentes terão genótipo VV, e suas pétalas serão vermelhas.
- 50% serão VB e rosa.
- 25% serão BB e brancos.

Assim, podemos perceber que cada genótipo expressa um fenótipo correspondente, de modo que as frequências genotípicas são iguais às frequências fenotípicas (Figura 16).

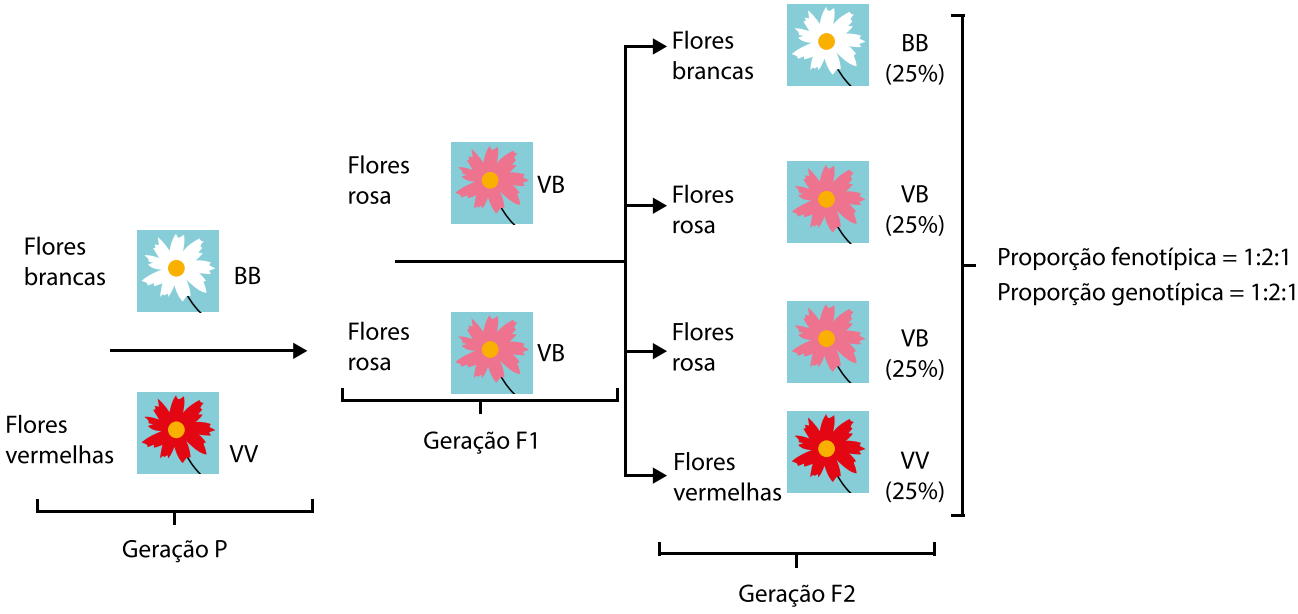


Figura 16 - Exemplo de herança com dominância incompleta, em flores de Mirabilis sp.

Descrição da Imagem: esquema que mostra uma flor de maravilha branca (BB) e uma vermelha (VV), que são cruzadas entre si. Na geração parental (P), duas plantas homozigotas são cruzadas: uma com flores vermelhas (genótipo VV) e outra com flores brancas (BB). A primeira geração filha (F1) é toda composta por indivíduos heterozigotos (VB) com fenótipo rosa para a cor das pétalas. Ao cruzar dois indivíduos da F1 (VB x VB), na segunda geração filha (F2), aparecem três genótipos e seus fenótipos correspondentes: VV (flores vermelhas), VB (flores rosa) e BB (flores brancas), na proporção 1:2:1, respectivamente, e uma flor vermelha (VV).
Retirado de: <https://www.coladaweb.com/biologia/dominancia-incompleta>

Agora que você já tem ferramentas suficientes para entender o mecanismo de expressão de alelos que não têm dominância completa, vamos ao exemplo em seres humanos: a **Hipercolesterolemia familiar** (WILLARD; McINNES; NUSSBAUM, 2014). Como o próprio nome sugere, pessoas que apresentam esta condição genética apresentam níveis altíssimos de colesterol LDL (o colesterol ruim) em sua corrente sanguínea. Este acúmulo de lipoproteínas provoca quadros graves de **arteriosclerose**, que é o espessamento progressivo das paredes das artérias, devido ao acúmulo de colesterol LDL (Figura 17). A arteriosclerose (Figura 18) leva à perda de elasticidade e consequente aumento da pressão sanguínea, que pode levar a infartos ou AVCs (Acidentes Vasculares Cerebrais).

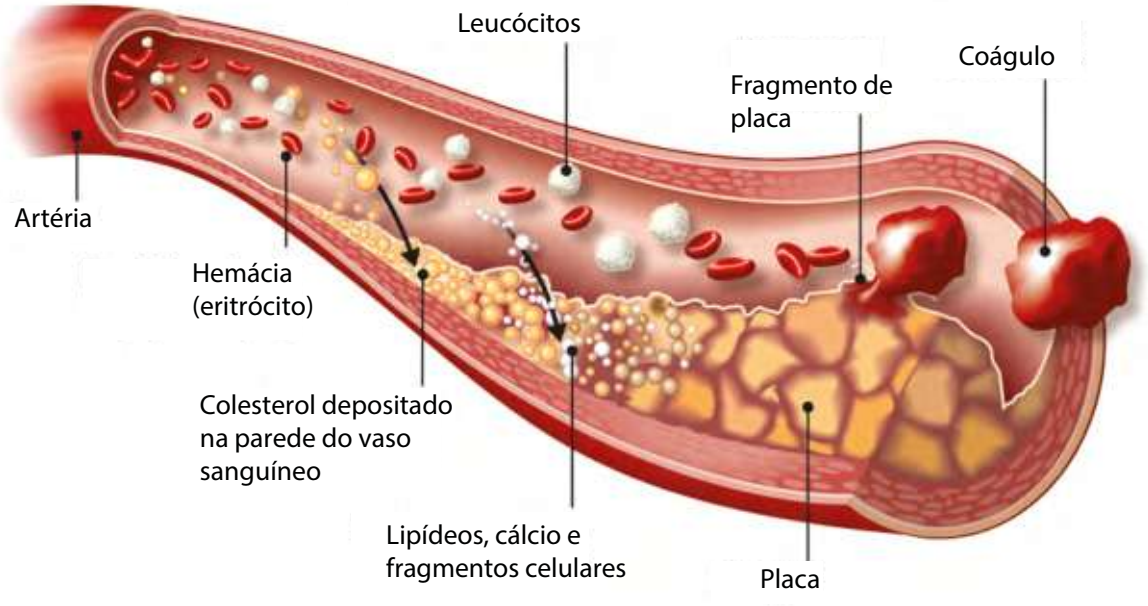


Figura 17 - Componentes sanguíneos e estruturais das artérias, que ilustram um quadro de aterosclerose

Descrição da Imagem: imagem esquemática do corte de um vaso sanguíneo em que está se formando uma placa de aterosclerose. É possível identificar os componentes sanguíneos: lipídios, hemácias, leucócitos, plaquetas e a coagulação do sangue próxima ao local de deposição da placa de gordura, na parede do vaso sanguíneo.

A Hipercolesterolemia familiar é uma doença genética em que o padrão observado é de dominância incompleta. Em nosso organismo, existem centenas de alelos caracterizados para o gene do receptor responsável pela LDL (lipoproteína de baixa densidade). A presença do receptor controla os níveis de colesterol (LDL) na corrente sanguínea. Infelizmente, grande parte dos alelos variantes resulta em funções celulares anormais, que levam a doenças cardiovasculares.

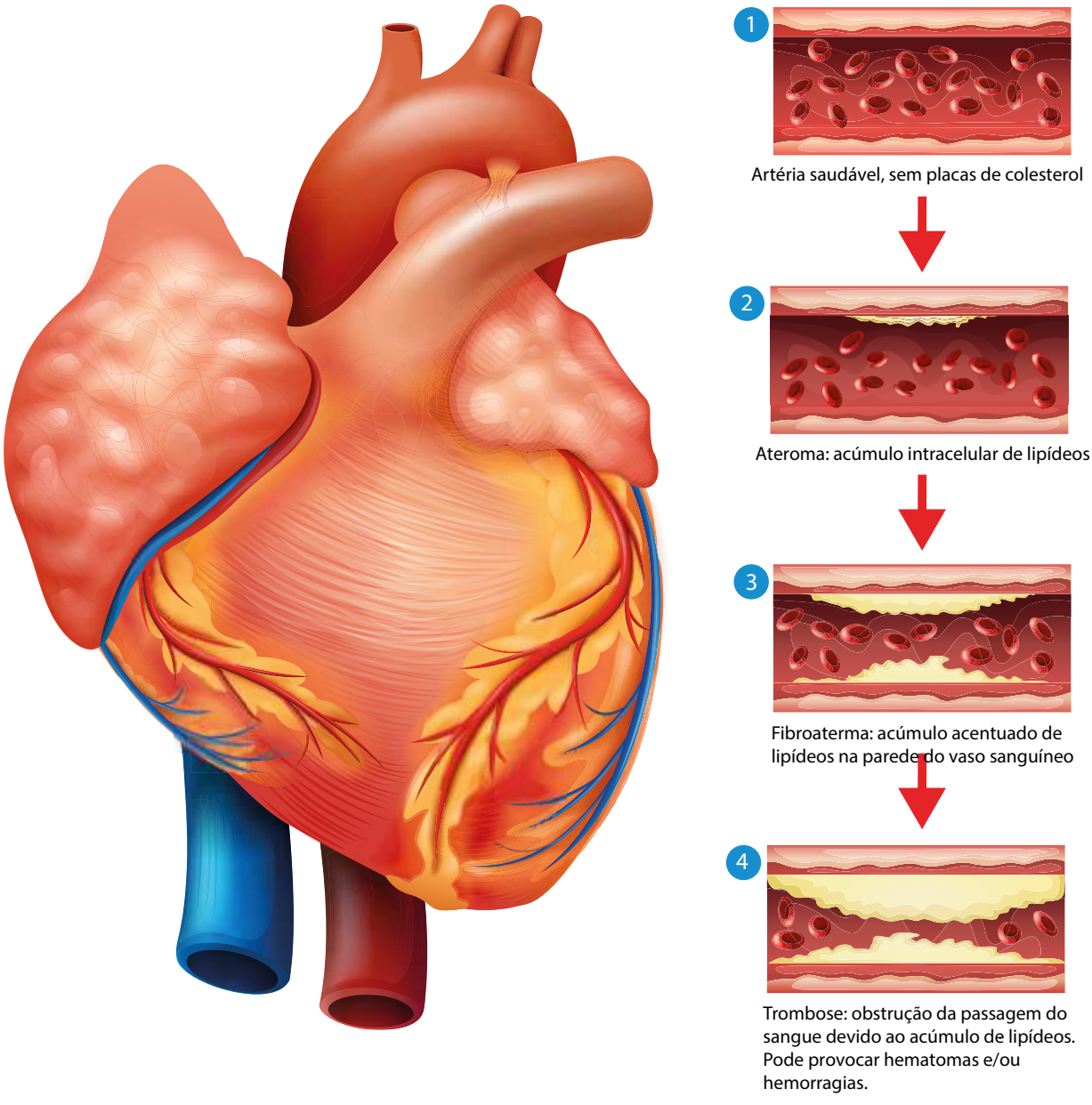


Figura 18 - Etapas da arteriosclerose

Descrição da Imagem: a figura representa o processo de formação da placa de ateroma e trombose. À esquerda, está representado um coração humano na cor rosa, em que é possível observar os vasos coronários (que ficam na superfície externa do coração) e vasos que chegam e saem do coração, onde os vasos arteriais apresentam coloração vermelho vivo e veias, apresentam coloração azul. À direita, é representada, em quatro etapas, a formação da arteriosclerose, com a deposição de uma placa de gordura na parede de uma artéria (seccionada ao meio para melhor visualização). De cima para baixo, na etapa 1, está representada uma artéria saudável, sem placas de colesterol. Na etapa 2, um ateroma se inicia, com acúmulo intracelular de lipídeos. Em 3 ocorre a formação de tecido conjuntivo fibroso associado ao núcleo lipídico, denominado fibroateroma, e, na etapa 4, é representada a trombose, isto é, obstrução da passagem do sangue, devido ao acúmulo de lipídeos e a formação do fibroateroma.

Na hipercolesterolemia, pessoas homozigotas recessivas (bb) têm nenhum ou níveis muito baixos do receptor de LDL. Por isso, já na infância, apresentam aterosclerose acelerada e, raramente, chegam na idade adulta. Já os indivíduos homozigotos dominantes (BB) apresentam níveis normais de receptor de LDL e não apresentam doenças cardiovasculares causadas por hipercolesterolemia, enquanto os indivíduos heterozigotos (Bb), por sua vez, apresentam metade do número de LDL funcional e conseguem sobreviver até a meia-idade. Com mudanças na alimentação e com uso de remédios que diminuem o colesterol, muitos heterozigotos são capazes de viver mais.

Até agora, estudamos os casos de Primeira Lei de Mendel, em que há a dominância completa e incompleta de um dos alelos. Entretanto, em alguns casos, ambos os alelos podem se expressar em heterozigose e, diferentemente da dominância incompleta, não é formado um fenótipo intermediário. Neste caso, o fenótipo apresenta características dos dois alelos, que estão ativos e independem um do outro, por isso, são chamados de **Monoibridismo com codominância**.

Em seres humanos, o sistema sanguíneo MN, que pode provocar a coagulação sanguínea, é determinado por um par de alelos codominantes para duas moléculas situadas na superfície das hemácias, o aglutinogênio M e o aglutinogênio N (Figura 19). Considerando as possíveis combinações genotípicas e fenotípicas, temos (Quadro 2):

Genótipos	Fenótipos
MM	Grupo M (aglutinogênio M nas hemácias)
MN	Grupo MN (ambos os aglutinogênios, M e N)
NN	Grupo N (aglutinogênio N nas hemácias)

Quadro 2 - Genótipos e fenótipos possíveis para os grupos sanguíneos MN / Fonte: a autora.

Ao realizarmos o cruzamento de dois indivíduos heterozigotos (MN x MN), as proporções genotípicas serão:

- 25% MM (grupo M).
- 50% MN (grupo MN).
- 25% NN (grupo N).

Assim, podemos perceber que a proporção 1:2:1 se repete, e que as frequências coincidem para os genótipos e para os fenótipos.

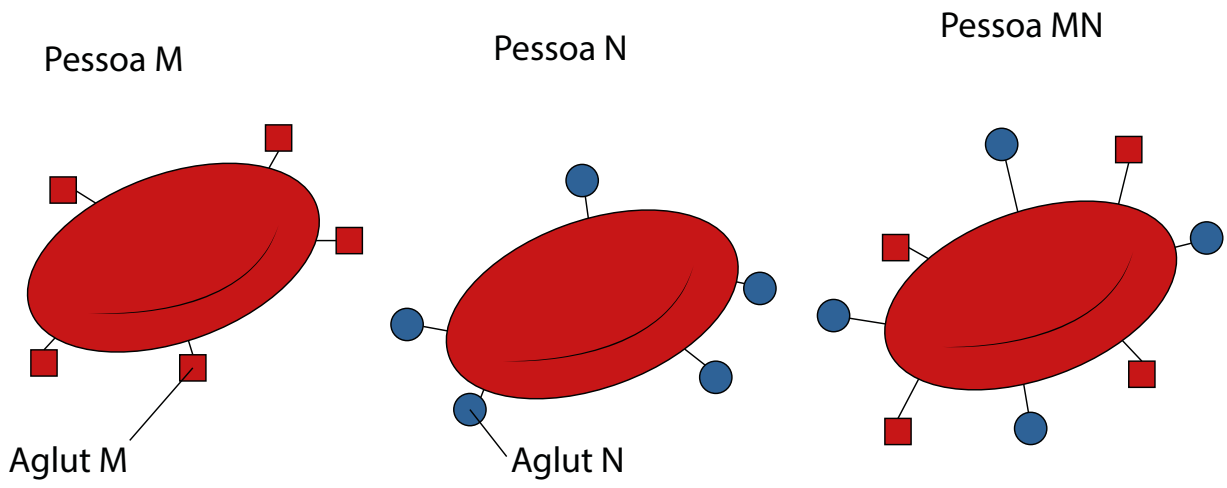


Figura 19 - Localização dos aglutinogênios M e N nas hemácias, formando três genótipos e fenótipos distintos: (MM, em vermelho) Grupo M; (MN, vermelho e azul) Grupo MN, e (NN, azul) Grupo N / Fonte: a autora.

Descrição da Imagem: esquema de três hemácias com os aglutinogênios que diferenciam os grupos sanguíneos MN. Na primeira hemácia, aparecem apenas aglutinogênios M (representados por quadrados vermelhos ligados à superfície da hemácia). Na segunda hemácia, estão apenas os aglutinogênios N (círculos azuis ligados à superfície da hemácia). Na terceira hemácia, aglutinogênios M (quadrados vermelhos) e N (círculos azuis), formando o grupo MN.

Outro exemplo bastante conhecido de alelos que apresentam codominância em seres humanos é o sistema sanguíneo ABO. Isso porque os alelos que determinam o tipo A e o tipo B são codominantes e, quando estão presentes no mesmo indivíduo, expressam o fenótipo AB para o tipo sanguíneo. Entretanto, como estes dois alelos são dominantes em relação ao recessivo "i", que determina o tipo sanguíneo O, nós estudaremos mais profundamente o sistema ABO sob a perspectiva de polialelia (alelos múltiplos).



Já vimos que existe a possibilidade de que a dominância entre dois alelos em um mesmo locus gênico não seja complete, e que isto altera a proporção mendeliana clássica. Outro fenômeno que pode acarretar a mudança desta proporção é a letalidade de um alelo. Isso porque existem alguns alelos que impedem a sobrevivência em organismos homozigotos ou heterozigotos e, por isso, são conhecidos como **genes letais**. A herança para os genes letais pode ser dominante ou recessiva, dependendo da característica em questão. Um exemplo de herança com genes letais é a **acondroplasia**, um tipo de nanismo (Figura 20).

Figura 20 - Peter Dinklage, ator que interpretou Tyrion Lannister na série Game of Thrones. O ator é heterozigoto para o gene da acondroplasia

Descrição da Imagem:a imagem mostra Peter Dinklage, vestindo terno, gravata e sapatos pretos e camisa branca, segurando o troféu Globo de Ouro de cor dourada, que ganhou por suas interpretações como ator.

A acondroplasia é um distúrbio autossômico - ou seja, acomete homens e mulheres na mesma proporção - dominante causado por mutação no gene FGFR3, relacionado com o crescimento dos ossos. As mutações inibem, inadequadamente, a proliferação de condrócitos na placa de crescimento e, consequentemente, levam ao encurtamento dos ossos longos, assim como a diferenciação de outros ossos.

É interessante ressaltar, aqui, que os alelos para a acondroplasia são dominantes – isto é, são alelos que determinam certa característica mesmo quando em dose única. Entretanto a proporção observada neste caso bem como em outras doenças causadas por genes letais é de 2:1 (Figura 21), pois, quando em homozigose dominante – em que o indivíduo gerado carrega o alelo para a doença tanto do pai como da mãe –, ele não sobrevive, isto é, todos homozigotos dominantes são incompatíveis com a vida. Portanto, os indivíduos vivos que vemos com acondroplasia são, obrigatoriamente, heterozigotos, carregando consigo um alelo dominante para a doença e outro recessivo.

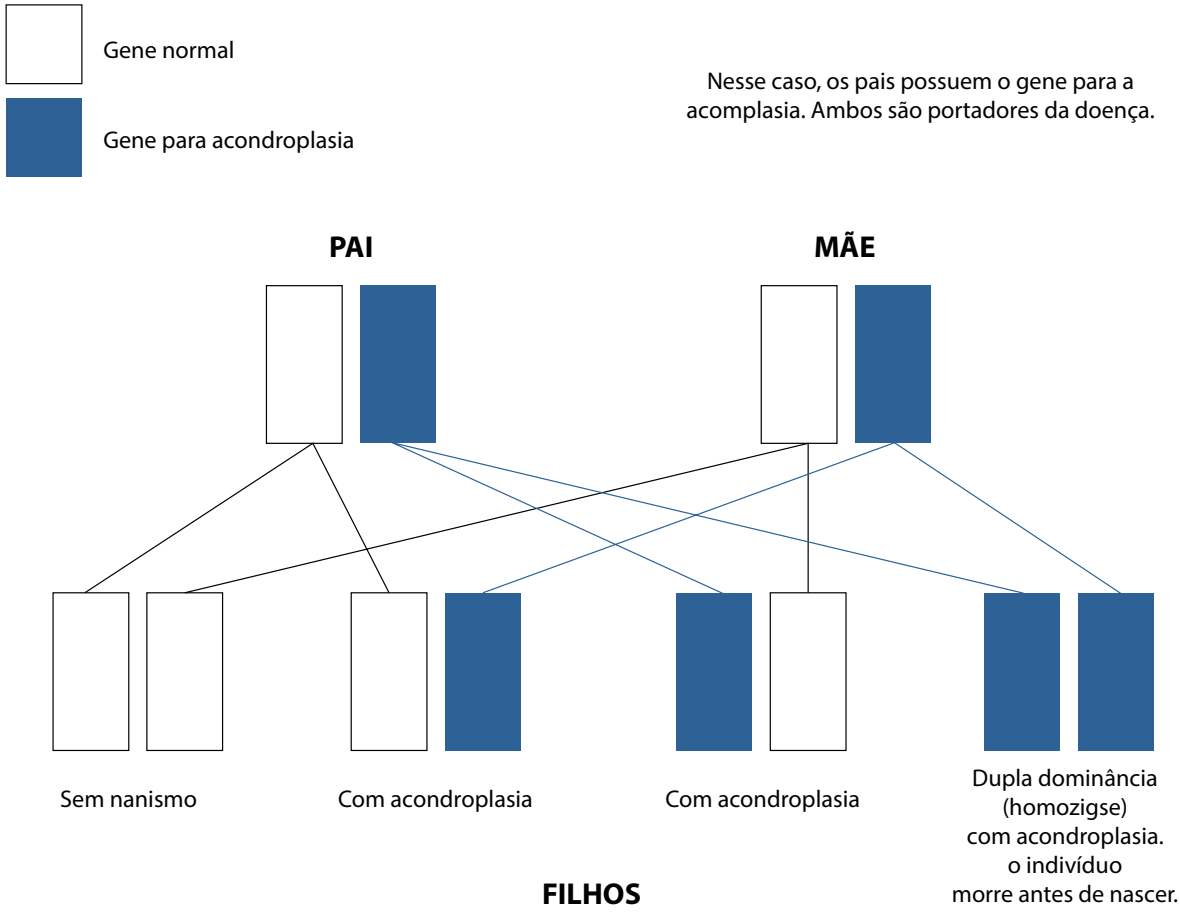


Figura 21- Representação do cruzamento entre pessoas portadoras do gene para acondroplasia e a evidência da letalidade de indivíduo com homozigose para a doença / Fonte: No Górdio (2018, on-line)1.

Descrição da Imagem: a figura mostra uma representação esquemática do cruzamento entre um pai e uma mãe portadores (ambos) de um alelo para acondroplasia. Na figura, um gene alelo normal é representado como um quadrado branco, e um gene alelo para acondroplasia é representado por um quadrado azul. Após o cruzamentos entre os portadores, quatro possibilidades de filhos são apresentadas: uma sem nanismo (25%) - representado por dois quadrados brancos, duas com acondroplasia (50%) e com dupla dominância - representados por um quadrado branco e um azul, e uma em que o gene é letal (25%) - representado por dois quadrados azuis.

Em todos os exemplos que estudamos até agora, para cada característica em questão havia apenas dois alelos, independentemente da relação de dominância existente entre eles. Entretanto, em populações reais, é muito mais comum que ocorram vários polimorfismos para uma dada característica biológica. A este fenômeno damos o nome **polialelia** ou **alelos múltiplos**.

Na polialelia, existem três ou mais tipos de alelos distintos para o mesmo locus cromossômico. Porém, lembre-se de que somos indivíduos diploides (2n) e que, portanto, apresentamos apenas um par desses alelos. Isso significa que, em uma população, os indivíduos terão genótipos (e, consequentemente, fenótipos) resultantes da combinação entre esses tipos de alelos distintos. Isso é o que ocorre, por exemplo, com os tipos sanguíneos do sistema ABO em nós, humanos.

Os grupos sanguíneos foram descobertos por Landsteiner, no início do século XX. Ele foi um cientista que, ao observar muitos acidentes em transfusões, evidenciou que nossa espécie possui grupos sanguíneos diferentes, porque, em alguns testes, as hemácias do doador aglutinavam em contato com plasma do sangue do paciente. A partir dessas reações, foi possível relacionar a aglutinação com as relações entre anticorpos e antígenos.

Antígenos são substâncias estranhas ao nosso sistema imunológico: uma proteína ou um polissacarídeo. Os anticorpos, por sua vez, são proteínas encontradas no plasma sanguíneo e têm a função de neutralizar ou destruir a substância invasora. Isso só é possível porque o anticorpo é, morfologicamente, complementar ao antígeno, de modo que a reação antígeno-anticorpo é altamente específica. No sistema ABO sanguíneo estão presentes dois antígenos: A e B. As letras fazem referência aos carboidratos - A (galactose) e B (galactosamina) - que podem ser encontrados no glicocálix da membrana plasmática das hemácias. Também podemos chamar esses carboidratos de antígenos ou aglutinogênios (Figura 22). Participam da composição do sistema ABO também os antígenos: anti-A e anti-B.

Com relação à herança genética, o Sistema ABO em humanos é determinado por três alelos de um único gene: I^A, I^B e i. Desse modo, temos:

- I^A: determina a presença de galactose (antígeno A).
- I^B**:** determina a presença de galactosamina (antígeno B).
- i: determina a ausência de carboidratos no glicocálix das hemácias.

Os alelos I^A e I^B apresentam uma relação de codominância entre si. Já a relação entre os alelos I^A e i; e I^B e i é de dominância completa. Desse modo, as relações de dominância são:

$$I^A = I^B > i$$

Além disso, a partir das combinações entre os três alelos, temos para cada tipo sanguíneo uma combinação genotípica específica, que dará origem a hemácias com um dos dois tipos de antígeno (A ou B), com ambos (sangue AB) ou mesmo sem antígeno algum (sangue O), além de anticorpos no plasma (anti-A, no sangue B, anti-B no sangue A), ambos os antígenos (sangue O) ou mesmo sem antígeno algum (sangue AB), conforme podemos observar no Quadro 3.

Tipo sanguíneo (fenótipo)	Genótipo	Aglutinogênio (antígeno nas hemácias)	Aglutinina (anticorpo no plasma)
A	I^AI^A ou I^Ai	A	Anti-B
B	I^BI^B ou I^B i	B	Anti-A
AB	I^AI^B	A e B	-
O	ii	-	Anti-A e Anti-B

Quadro 3 - Expressão do fenótipo tipo sanguíneo (A, B, AB ou O), seus respectivos genótipos, os respectivos tipos de antígenos encontrados nas hemácias e os respectivos tipos de anticorpo encontrados no plasma / Fonte: a autora.

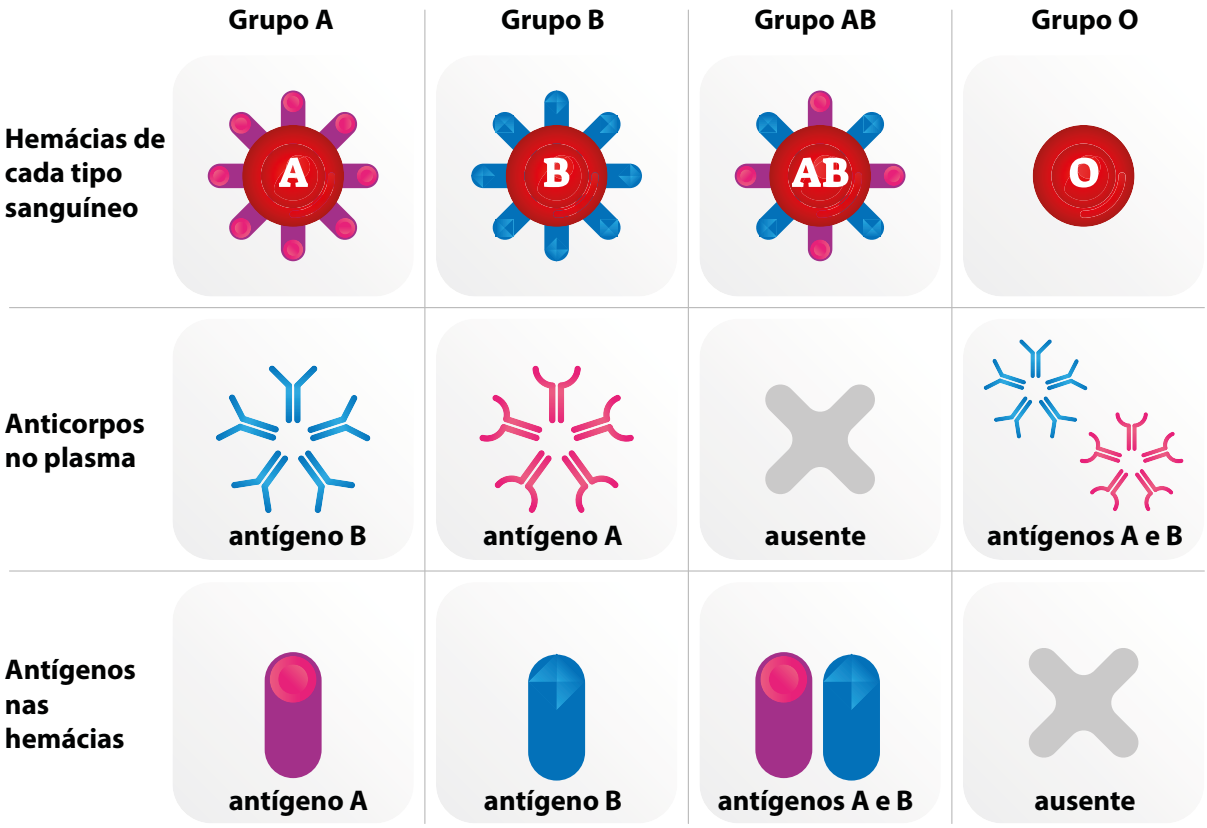


Figura 22 - Tabela com os anticorpos e os antígenos de cada um dos grupos sanguíneos do Sistema ABO em humanos. Grupo sanguíneo A: antígenos A e anticorpos Anti-B. Grupo B: antígenos B e anticorpos Anti-A. Grupo AB: antígenos A e B, sem anticorpos. Grupo O: sem antígenos, anticorpos Anti-A e Anti-B

Descrição da Imagem: quadro que esquematiza as hemácias com seus respectivos antígenos na superfície celular. Nas hemácias do sangue tipo A, os antígenos são representados como círculos rosa aderidos às hemácias e, no plasma desse tipo sanguíneo, há anticorpos azuis, com pontas bifurcadas. No sangue tipo B, os antígenos são representados como quadrados azuis, que se encaixam, perfeitamente, nos anticorpos Anti-B (presentes no sangue tipo A ou tipo O). No sangue tipo B também há anticorpos Anti-A, representados como semi-círculos rosa, que se encaixam nos antígenos A (presentes no sangue tipo A ou tipo AB).

Sabendo disso, imagine a seguinte situação: um homem com tipo sanguíneo B (I^B i) tem filhos com uma mulher de tipo sanguíneo A (I^A i). Mapeando as possibilidades de descendentes para os filhos, temos (Figura 23):

- 25% de descendentes com tipo sanguíneo A (I^A i).
- 25% com tipo sanguíneo B (I^B i).
- 25% do tipo AB ($I^A I^B$).
- 25% do tipo O (ii).

Como você pode concluir, este casal poderá ter filhos de qualquer um dos quatro tipos sanguíneos possíveis para o sistema ABO.

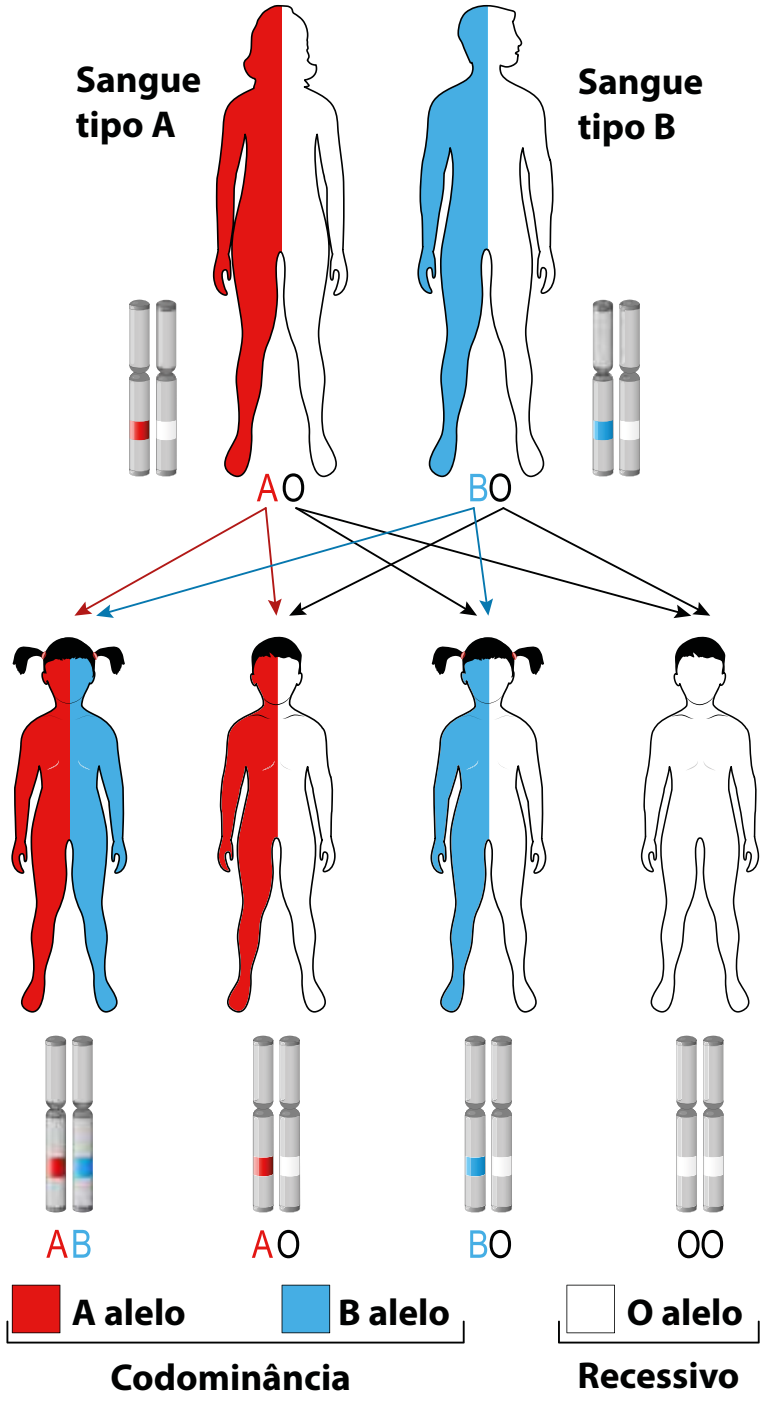


Figura 23 - Possibilidade de descendentes do casamento entre mulher com tipo sanguíneo A (IA i) com homem de tipo sanguíneo B (IB i)

Descrição da Imagem: representação esquemática do casamento entre mulher com tipo sanguíneo A (ela está colorida em vermelho em uma metade do corpo e, em branco, na outra metade), e homem de tipo sanguíneo B (ele é metade azul e metade branco). Cada cor indica um alelo distinto: vermelho é o alelo (IA), azul é o (IB), e branco o (i). Do casamento entre eles resultam quatro possibilidades: a primeira criança é do tipo sanguíneo AB (seu corpo está colorido de vermelho e de azul, metade de cada cor), a segunda criança é tipo A (metade vermelho, metade branco), a terceira criança é do tipo B (metade azul, metade branco), e a última é tipo O (toda branca). Os alelos IA e IB são codominantes e (i) é recessivo.

Nos estudos de Landsteiner, ficou evidente a importância de conhecer os tipos sanguíneos ao realizar transfusões. Assim, podemos relacionar os grupos sanguíneos da seguinte maneira (Figura 24):

- **Grupo sanguíneo A**: indivíduos têm o antígeno A na superfície de suas hemácias, e, no plasma sanguíneo, há anticorpos contra o antígeno B (aglutinina Anti-B). Assim, uma pessoa do grupo A pode receber sangue só de pessoas dos grupos A ou O (com A preferível), e só pode doar sangue para indivíduos com o tipo A ou AB.
- **Grupo sanguíneo B**: Indivíduos com o antígeno B na superfície de suas hemácias, e, no plasma sanguíneo, há anticorpos contra o antígeno A (aglutinina Anti-A). Logo, alguém do grupo B pode receber sangue apenas de indivíduos de grupos B ou O (com B preferível), e pode doar sangue para indivíduos com o tipo B ou AB.
- **Grupo sanguíneo AB**: Indivíduos têm tanto antígenos A quanto B na superfície de suas hemácias, e, no plasma sanguíneo, não há quaisquer anticorpos dos antígenos A ou B. AB é o receptor universal. Assim, alguém com tipo de sangue AB pode receber sangue de qualquer grupo (com AB preferível), mas só pode doar sangue para outros com o tipo AB.
- **Grupo sanguíneo O (ou 0)**: Indivíduos que não possuem antígenos A ou B na superfície de suas hemácias (daí o zero). Porém, no plasma sanguíneo, há anticorpos anti-A e anti-B contra os antígenos A e B. O grupo O é o doador universal. Portanto, alguém do grupo O pode receber sangue só de alguém do grupo O, mas pode doar sangue para pessoas com qualquer grupo ABO (ou seja, A, B, O ou AB).

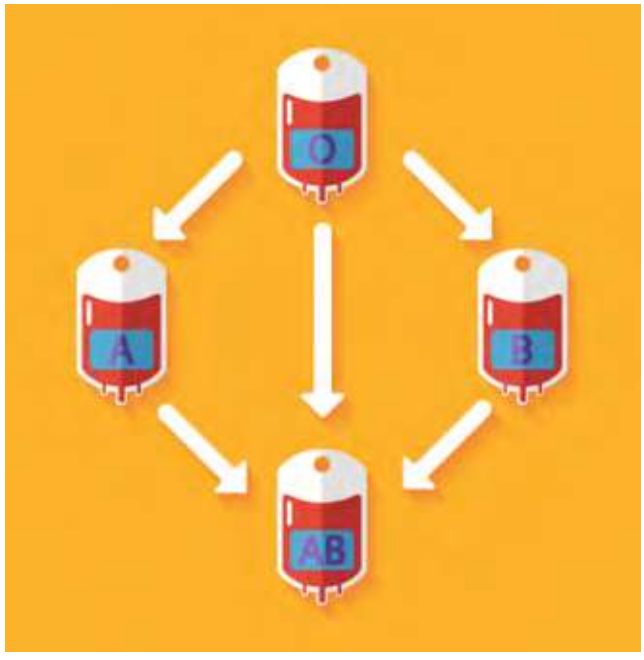


Figura 24 - Diagrama de doação entre os grupos sanguíneos do Sistema ABO

Descrição da Imagem: a figura representa um fluxograma de doação e recepção, de acordo com os tipos sanguíneos. O desenho representa bolsas (na cor branca) com sangue (representado pela cor vermelha) em que se destacam, em azul, os tipos sanguíneos (A, B, O, AB). As possibilidades de doação de sangue entre os portadores de diferentes tipos sanguíneos são: portador do tipo O é o doador universal (pode doar para A, para B, para AB e para outro O, e somente recebe doação de mesmo tipo sanguíneo). O doador com tipo sanguíneo A pode doar para outro A e para AB. O doador com sangue B doa para outro B e para AB. AB é o receptor universal e não pode doar sangue para nenhum outro tipo senão outro AB.

Em alguns casos, há padrões de herança biológica em que cada gene possui efeitos fenotípicos múltiplos, evento que chamamos de **Pleiotropia**. Descobriu-se, recentemente, que cada gene, geralmente, possui informações para a produção de várias proteínas. O que implica, então, que uma variação em determinado gene afeta diferentes aspectos fenotípicos. Em seres humanos, os alelos pleiotrópicos são responsáveis pelos sintomas múltiplos da fibrose cística, da anemia falciforme e da fenilcetonúria.

A **fibrose cística** (FC) é uma doença de origem genética autossômica recessiva com dominância completa, pois o gene mutante para FC, o CTFR (***C**ystic **F**ibrosis **T**ransmembrane **C**ondutance **R**egulator,* ou fibrose cística reguladora do transporte transmembrana) encontra-se no cromossomo 7 do genoma humano. Ou seja, apenas os homozigotos recessivos apresentam FC; os heterozigotos são apenas portadores, sem manifestar os sintomas da doença. Na FC, há a diminuição da função de uma proteína da superfície das células que funciona como um canal que transporta íons, principalmente cloretos. Em consequência desta perda de função, as secreções do corpo, especialmente nos pulmões (Figura 25), ficam mais espessas, e a perda de sal (cloreto de sódio) pelo suor é excessiva.

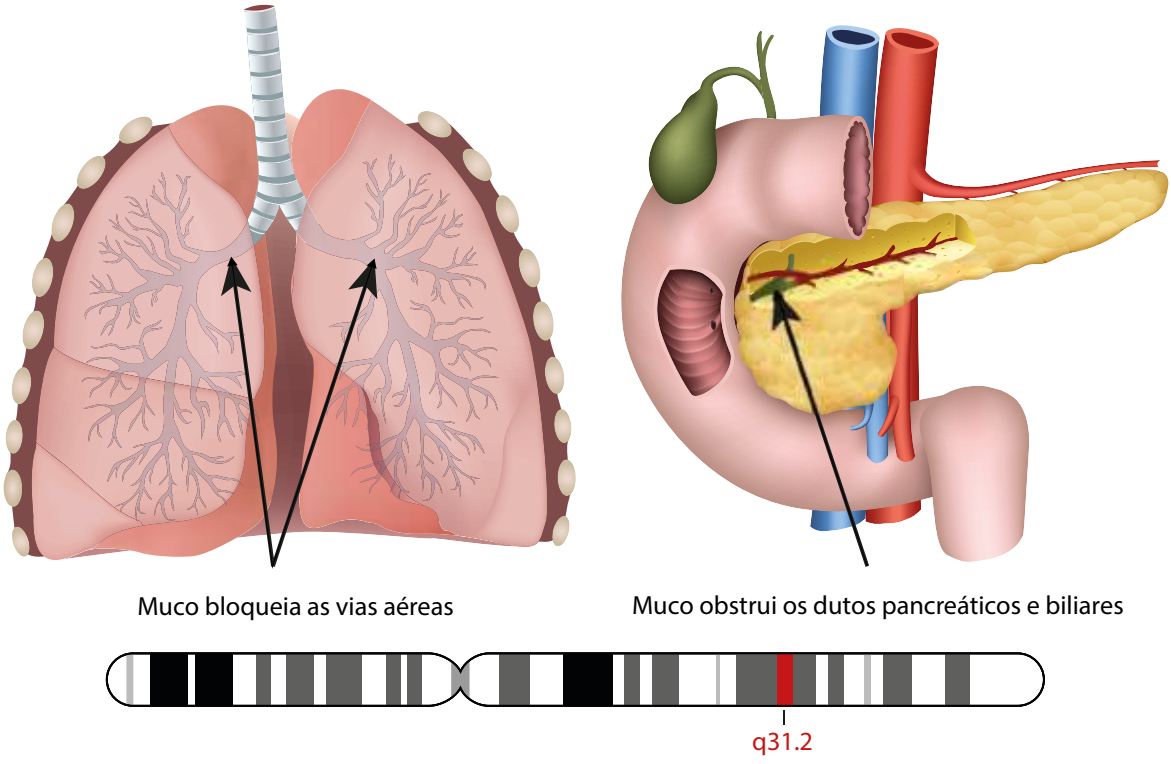


Figura 25 - Principais sintomas associados à Fibrose Cística e localização do gene CTFR no cromossomo 7

Descrição da Imagem: à esquerda, desenho de pulmões em corte frontal, em que há setas apontando a região dos brônquios que pode ser acometida pela fibrose cística. À direita, há representação do pâncreas e da vesícula biliar com seus respectivos ductos, que podem ser obstruídos, devido à fibrose cística. Abaixo, representação de um cromossomo 7 humano, em que há a indicação do locus do gene q31.2, referente à FC.

A **anemia falciforme** é uma condição hereditária caracterizada pela alteração das hemácias, tornando-as parecidas com uma foice (falciformes). Devido à alteração em sua morfologia, estas células têm sua membrana alterada e se rompem mais facilmente, causando anemia. Além disso, as hemácias tornam-se menos capazes de transportar o oxigênio, além de aumentarem o risco de obstrução dos vasos sanguíneos (Figura 26), devido ao formato alterado. Entre os principais sintomas de anemia falciforme, estão: dor generalizada, fraqueza e apatia.

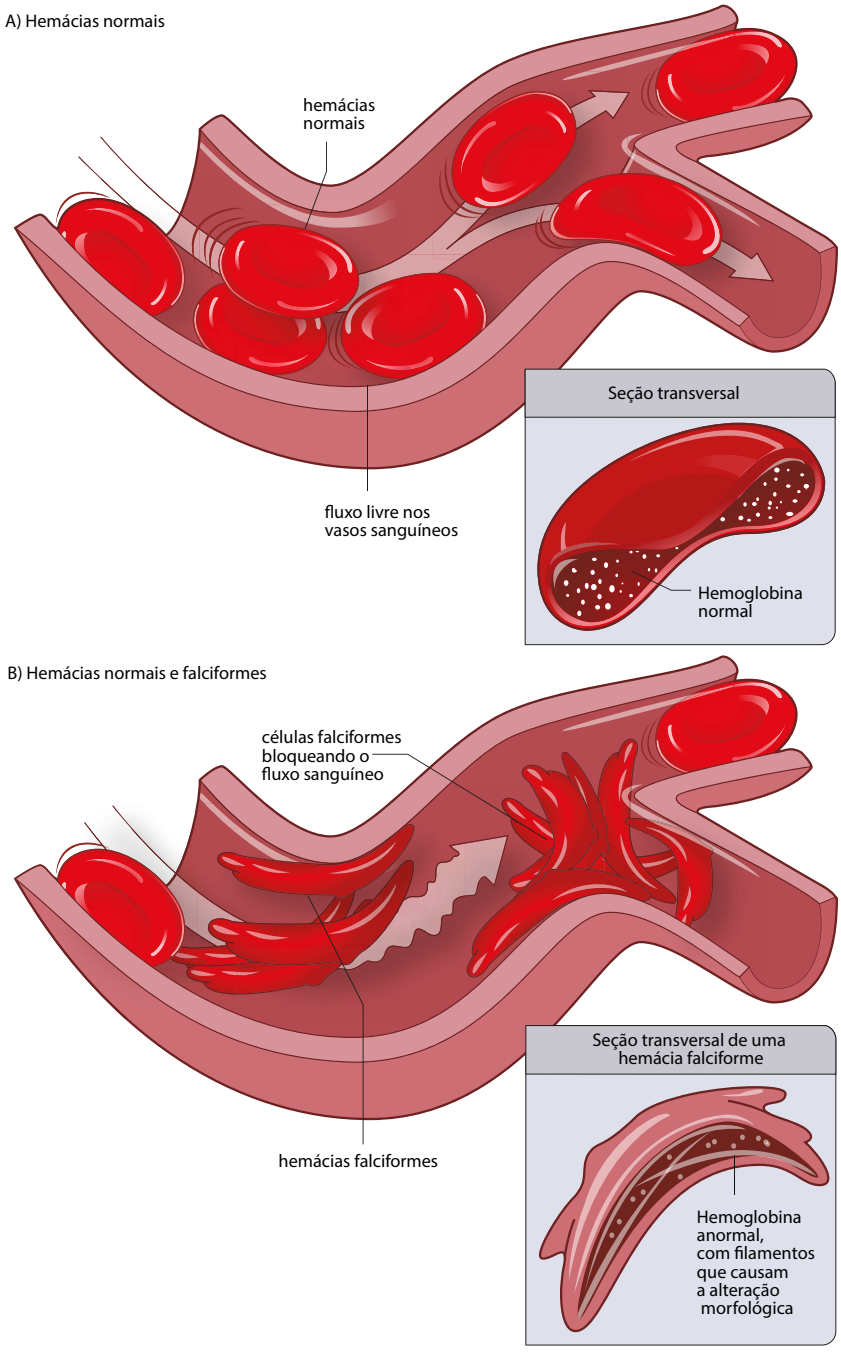


Figura 26 - Comparação entre o fluxo sanguíneo em vasos com hemácias normais (A) e hemácias com anemia falciforme (B)

Descrição da Imagem: é possível diferenciar, na imagem superior, o fluxo sanguíneo em um vaso cujas hemácias têm o tamanho e o formato normais, e o sangue flui, adequadamente, enquanto que, no desenho rinferior, as hemácias alteradas pela anemia falciforme impedem que o fluxo sanguíneo ocorra normalmente, devido à obstrução dos vasos.

Em indivíduos com anemia falciforme, a formação da hemoglobina nas hemácias, determinada por um par genético no cromossomo 11, é diferente. Neles, há a presença de, pelo menos, um gene mutante, que leva o organismo a produzir a hemoglobina S (HbS), proteína variante da original (Hb-A). A anemia falciforme obedece a um modelo de herança tipo autossômica recessiva. Desse modo, o portador de anemia falciforme apresenta o gene da hemoglobina S (HbS) em homozigose, enquanto indivíduos que apresentam o gene da HbS em heterozigose (HbS - HbA) são portadores do traço falcêmico, um fenótipo intermediário entre os dois homozigotos.

A **fenilcetonúria** (PKU, sigla em inglês para *phenylketonuria*) é uma condição hereditária autossômica recessiva, associada à mutação do gene PAH, que limita a metabolização do aminoácido fenilalanina. Essa condição genética já é detectada instantes após o nascimento do bebê, por meio do teste do pezinho (Figura 30). Devido ao alto risco tóxico da fenilalanina em indivíduos com PKU, no Brasil, é obrigatório, por lei, que as embalagens de alimentos, como refrigerantes dietéticos, informem a presença de fenilalanina em sua composição (Figura 27).

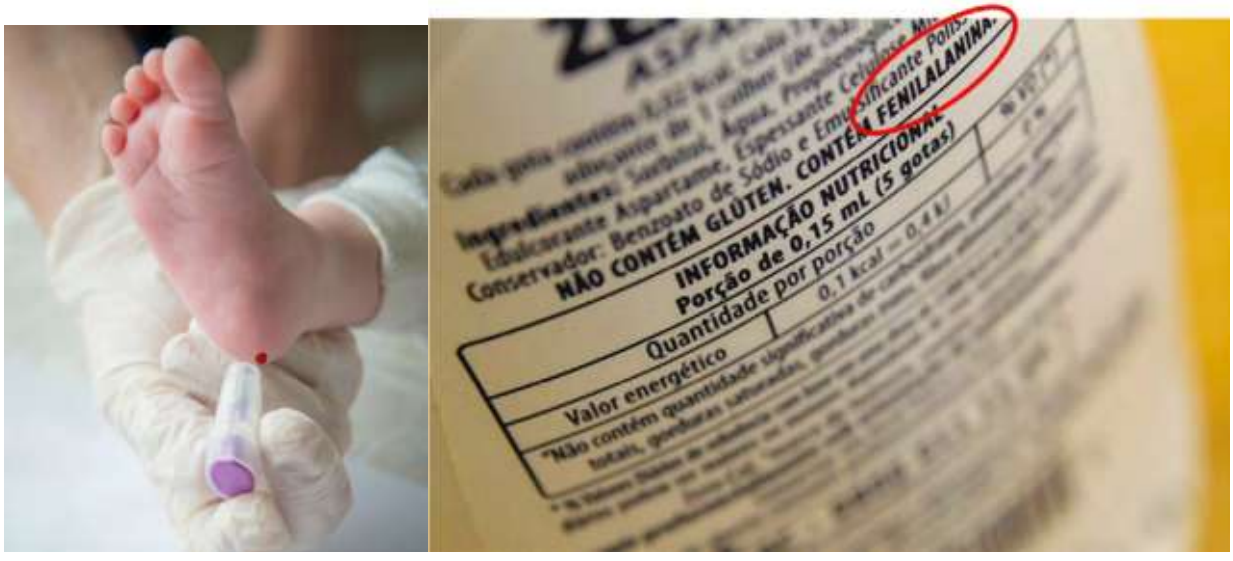


Figura 27 - a) Teste do pezinho em recém-nascidos para detectar a fenilcetonúria, b) Exemplo de rótulo com indicação da presença de fenilalanina / Fonte: Shutterstock e Bontempo (2017, on-line)[2].

Descrição da Imagem: à direita, a figura (a) é uma fotografia do pé de um bebê recém-nascido, apoiado sob a mão de um adulto usando luvas cirúrgicas. O adulto tira sangue do calcanhar do bebê, procedimento recorrente no teste do pezinho. À esquerda, a figura (b) uma fotografia da embalagem de alimento que contém fenilalanina em sua composição e que, por isso, traz esta informação escrita em destaque.

A fenilalanina é encontrada no adoçante aspartame, que substitui o açúcar em diversas bebidas, principalmente refrigerantes. Nos indivíduos com PKU, não há produção da enzima necessária para digerir a fenilalanina. Dessa forma, tal produto não é absorvido e passa a se acumular no organismo até ser convertido em compostos tóxicos, designados por fenilcetonas (como o fenilacetato e a fenetilamina), que são expelidos pela urina. Ao ingerir a fenilalanina, os portadores de PKU sofrem de diferentes sintomas de toxicidade, que podem incluir atrasos mentais, especialmente crianças, e distúrbios intelectuais nos adultos.

Epigenética

Após muitas pesquisas, foi descoberta uma regulação de genes que vai muito além das sequências de bases no DNA: as alterações epigenéticas. Vamos conhecer um pouco mais sobre o assunto? Aperte o play e conheça o universo da Epigenética.

Artigo científico: Bases Genéticas do Diabetes Mellitus Tipo 2
Neste artigo, os autores estudam fatores que influenciam o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Esse trabalho evidencia a associação de fatores genéticos e fatores ambientais no desenvolvimento desta patologia uma vez que fatores genéticos estão envolvidos na predisposição ao DM2.

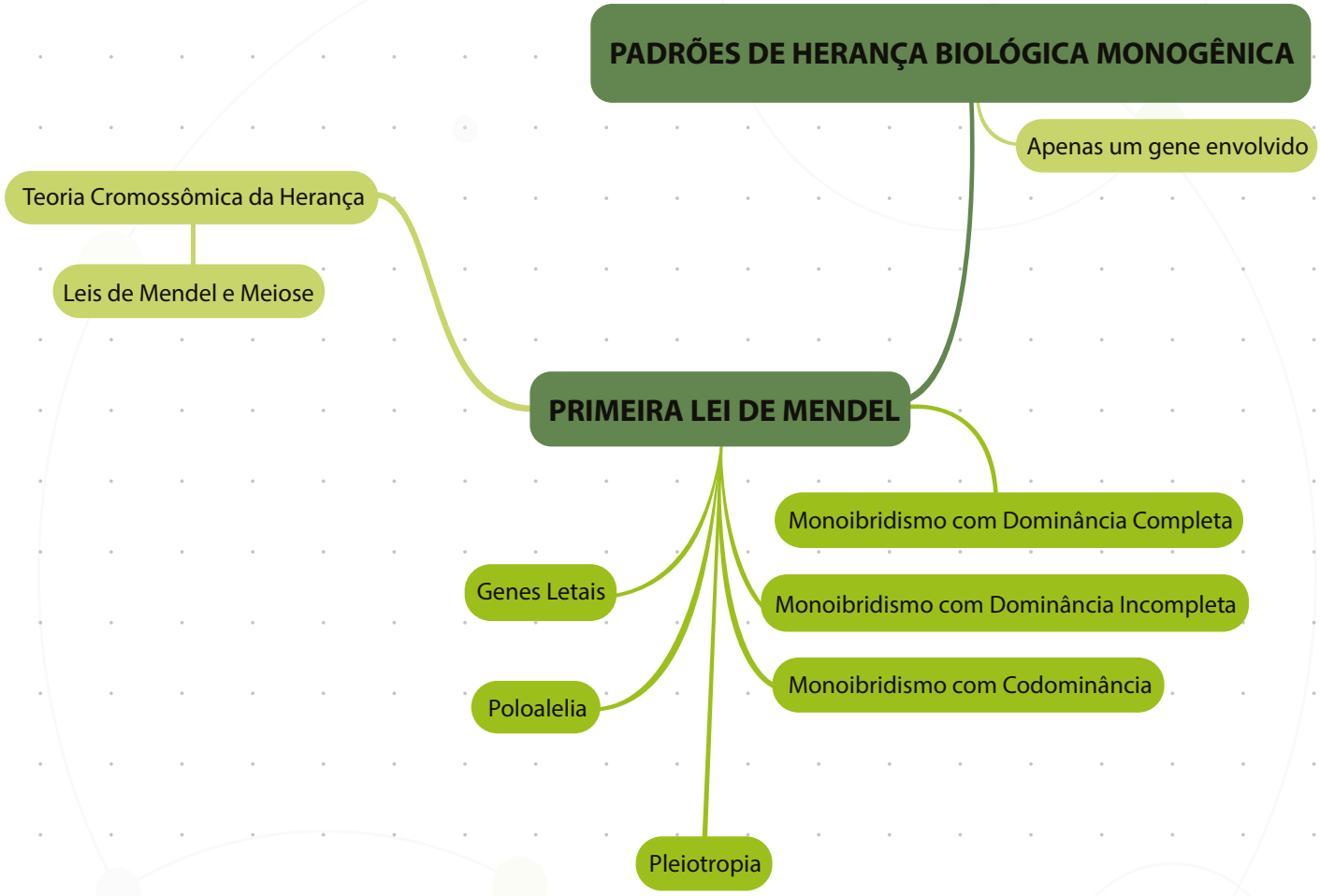
Artigo de Divulgação Científica: gosto alimentar pode ser herdado geneticamente
Em breve, você será um(a) nutricionista. Que tal conhecer um pouco mais sobre a percepção dos sabores? Para isso, eu indico dois sites com artigos de divulgação científica que relacionam a percepção do sabor dos alimentos com a herança genética.
Para acessar, use seu leitor de QR Code.

Como futuro(a) nutricionista, muitas vezes, o preparo de um cardápio pode envolver a dinâmica não apenas do paciente, mas de toda a família. Assim, para garantir a eficiência do planejamento alimentar, é muito importante ter conhecimento sobre quais características podem ser passadas de geração para geração e como isso ocorre. Além disso, você pode imaginar a importância do sabor dos alimentos para que o paciente realize uma refeição adequada.

Sabendo disso, conforme vimos no decorrer da unidade, faça um breve relatório sobre a substância conhecida como PTC (Feniltiocarbamida ou feniltioureia) e a percepção do sabor.

Caro(a) estudante, você se vê como profissional da área com estas informações em mãos? Pense em possíveis sugestões de inserção ou de retirada de alimentos no caso de uma família que não possui sensibilidade para PTC.

A partir de tudo o que estudamos, podemos montar um Mapa Mental com os principais tópicos estudados. Utilize esse mapa como forma de revisão. Bons estudos!



MAPA MENTAL

1. A Fenilalanina tem sua regulação na Portaria n° 29, de 13 de janeiro de 1998, que aprova o Regulamento Técnico referente a Alimentos para Fins Especiais determinando que as informações devam constar em destaque, em negrito, e, no item 8.2.5, "A informação: *Contém fenilalanina*", para os alimentos nos quais houver adição de aspartame (DIDIER, 2016).

   A informação "contém fenilalanina" precisa ser colocada em destaque na embalagem dos alimentos porque:

   a) Apesar de esta substância ser produzida pelo organismo humano, quando consumida em excesso, ela pode se tornar tóxica.
   b) A fenilalanina tem alto teor energético e precisa ser identificada nas dietas de restrição calórica.
   c) A fenilalanina é um açúcar e, por isso, precisa ser identificado nas dietas de pessoas diabéticas.
   d) Pessoas com fenilcetonúria não têm a enzima hepática fenilalanina-hidroxilase para digestão adequada da fenilalanina, o que torna esta substância tóxica para elas.
   e) Todo lipídio consumido em excesso pode trazer desequilíbrios na homeostase do organismo humano.

2. A maior parte das mutações que altera o genótipo altera a sequência de aminoácidos do produto proteico do gene, resultando em redução ou ausência de função. Isso ocorre com o alelo mutante, no caso da Hipercolesterolemia familiar, pois:

   a) Trata-se de um caso de monoibridismo com dominância incompleta, o que significa que o heterozigoto, nesse caso, tem produção intermediária de receptores de colesterol, em comparação com os homozigotos.
   b) Trata-se de um caso de monoibridismo com dominância completa, pois o alelo mutante é dominante e, quando presente, resulta em um fenótipo que não produz receptores de colesterol.
   c) Esta anormalidade genética é condicionada por um gene letal que, devido a problemas arteriais graves, impede o nascimento dos homozigotos recessivos.
   d) Quando o alelo mutante está presente no genótipo, ele produz produtos proteicos diferentes do alelo original, o que leva a uma queda de função do gene no heterozigoto.
   e) Nos casos de codominância, como este, as duas proteínas produzidas competem pelo mesmo sítio ativo e, então, há uma redução na função do receptor de colesterol.

3. *Tay-Sachs* é uma doença humana rara, na qual substâncias tóxicas acumulam-se nas células nervosas. O alelo recessivo responsável pela doença é herdado de modo mendeliano simples. Uma mulher está planejando se casar com seu primo em primeiro grau, mas o casal descobre que a irmã de seu avô em comum morreu no primeiro ano de vida de doença de *Tay-Sachs*. Sabendo que todas as pessoas que entraram na família são homozigotas normais, o filho (ou a filha) do casal:

   a) Certamente, terá a doença de ***Tay-Sachs***, pois os casamentos consanguíneos tornam os genes letais mais evidentes.

   b) Não poderá ter a doença de ***Tay-Sachs***, pois todos os indivíduos que entraram na família não possuem o alelo para essa doença, e, portanto, seus filhos também serão saudáveis.

   c) Só apresentará a doença de ***Tay-Sachs*** se for uma menina, pois essa doença só acomete indivíduos do sexo feminino.

   d) Caso seja um menino, apresentará a doença de ***Tay-Sachs*** visto que o bisavô era portador do gene, e, portanto, poderá transmitir, por meio dos cromossomos dos pais.

   e) Tem maiores chances de apresentar a doença de ***Tay-Sachs*** do que indivíduos da população em geral, visto que o casamento consanguíneo de seus pais pode fazer com que o alelo se perpetue nesta família.

4. A capacidade de degustar a substância química feniltiocarbamida é um fenótipo autossômico dominante, e a incapacidade de degustá-la é recessiva. Se uma mulher degustadora com um pai não degustador se casar com um homem degustador que, em um casamento anterior, teve uma filha não degustadora, qual é a probabilidade de que o seu primeiro filho seja:

   a) Uma menina não degustadora:

   b) Uma menina degustadora:

   c) Um menino degustador:

   d) Qual é a probabilidade de que os seus dois primeiros filhos de qualquer sexo sejam degustadores?

6

Genética Moderna

Dra. Eloiza Muniz Capparros

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, abordaremos os mapas familiares em genética: os heredogramas. Em seguida, aprofundaremos na Segunda Lei de Mendel, a Lei da Segregação Independente dos Genes. Você conhecerá os casos de herança em que dois ou mais genes estão envolvidos, como no diibridismo com segregação independente, na interação gênica, na herança poligênica e na epistasia. Estudará, também, os casos de herança nas quais os padrões são diferentes entre homens e mulheres. Além disso, você conhecerá as possíveis variações na expressão dos genes, a herança multifatorial e, ao final da unidade, os erros inatos do metabolismo, com ênfase nas condições que podem ser beneficiadas pela terapia nutricional.

Quando você pensa em ancestralidade e descendência, o que lhe vem à mente? É possível que sua resposta envolva algumas características físicas. Mas também é possível que envolva aspectos psicológicos e até sociais ou comportamentais. Pensando nisso, quais seriam, então, os fatores, geneticamente, determinados e quais seriam os fatores dependentes do ambiente? Além disso, esses fatores não ocorrem sozinhos no indivíduo. E se sua ocorrência é múltipla, quais seriam, então, as possíveis interferências que um gene exerce sobre outro?

Ao estudarmos genética e hereditariedade, podemos perceber que somos uma mistura de influências provenientes do nosso DNA e, também, do ambiente no qual nos encontramos. Sendo assim, quanto mais o estudo da genética envolver genes múltiplos e fatores ambientais, mais próximo da realidade ele será. Entretanto, é de fundamental importância que você saiba utilizar a genética a seu favor, especialmente em sua vida profissional. Para isso, você precisará reconhecer os diferentes padrões de interação entre genes, bem como perceber, também, as possíveis interferências ambientais nesses padrões.

Vamos testar estas ideias na prática? Para isso, acesse o site a seguir. Nesta reportagem, aparecem irmãos (e irmãs) gêmeos(as) idênticos(as), nos quais é possível perceber sutis diferenças na aparência.

A partir da reportagem assistida, cite possíveis razões pelas quais as diferenças entre os gêmeos idênticos existem.

O estudo da genética em irmãos gêmeos idênticos, como você pode perceber, é muito interessante, pois revela a influência multifatorial que há por trás da expressão de um dado genótipo. Naturalmente, conforme você pode perceber na reportagem, somos resultado da interação entre nossa genética e o ambiente que nos cerca. Estas conclusões a que chegamos, ao observar gêmeos, também podem ser aplicadas a todos os seres humanos. Outro aspecto importante a ser notado é que a herança genética, muitas vezes, é multifatorial. Por isso, podemos listar alguns fatores que interferem, diretamente, na expressão de características genéticas. Você consegue pensar em alguns deles?

DIÁRIO DE BORDO

Para iniciar nosso aprofundamento na genética, utilizaremos uma ferramenta bastante útil no estudo das famílias biológicas: o heredograma, um tipo de gráfico utilizado para mostrar a presença ou a ausência de uma característica (que pode ser uma doença), ao longo das gerações (GRIFFITHS, 2013). Para isso, alguns símbolos são padronizados a fim de facilitar a leitura destes mapas familiares (Figura 1).

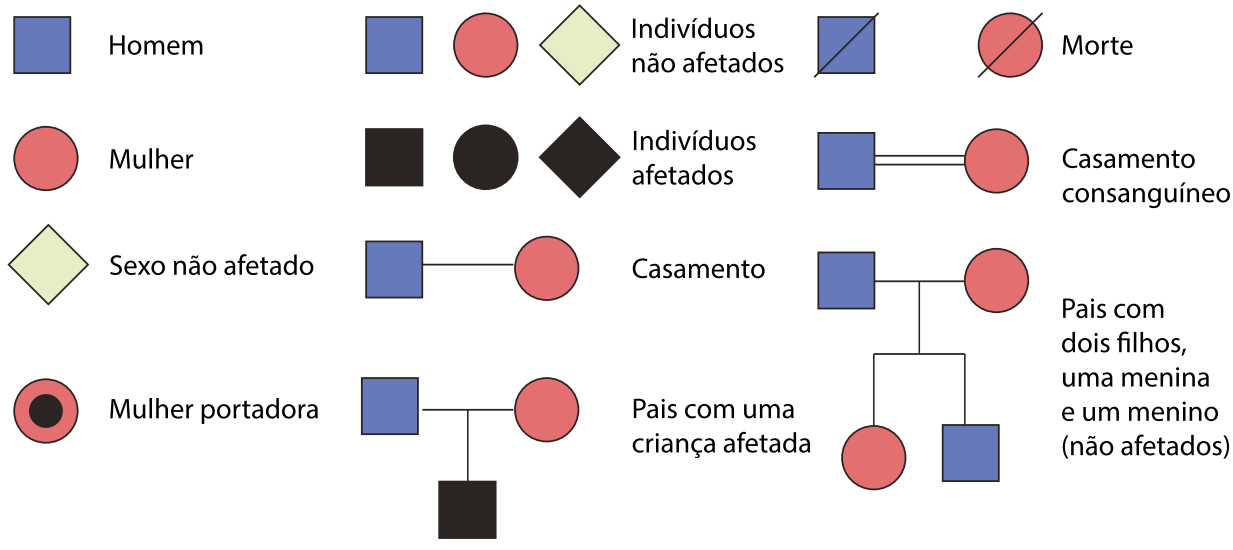


Figura 1- Símbolos mais comuns em heredogramas

Descrição da Imagem: quadrado: homem; círculo: mulher; losango: sexo não identificado; Círculo com uma marcação preta no interior: mulher portadora; Quadrado, círculo ou losango brancos (ou outras cores que não preto): indivíduos não afetados; Quadrado, círculo ou losango pretos: indivíduos afetados; Quadrado e círculo unidos por um traço simples: casamento; Quadrado e círculo unidos, com uma linha perpendicular ligando a um quadrado preto: pais que não possuem a característica, mas com um filho que possui; Círculo ou quadrado com um traço na diagonal, por cima: morte; Círculo e quadrado unidos por dois traços: casamento consanguíneo; Círculo ligado a quadrado, no meio da linha que os une, há uma linha perpendicular que se divide em dois ramos, um com um círculo e outro com um quadrado: diagrama de uma família com dois filhos, uma menina e um menino, todos não afetados.

Na análise de um heredograma, é possível determinar genótipos, identificar fenótipos e, também, fazer previsões sobre como uma característica poderá ser transmitida ao longo das gerações. Um heredograma possibilita, também, a identificação do padrão de herança da característica estudada, ou seja, podemos saber se os alelos herdados são dominantes, recessivos, autossômicos ou, ainda, se eles são ligados aos cromossomos X e Y. Entretanto, assim como qualquer outra ferramenta, um heredograma só é útil quando sabemos utilizá-lo.

Vamos interpretar alguns heredogramas? Para isso, realizaremos a leitura de um heredograma (Figura 2):

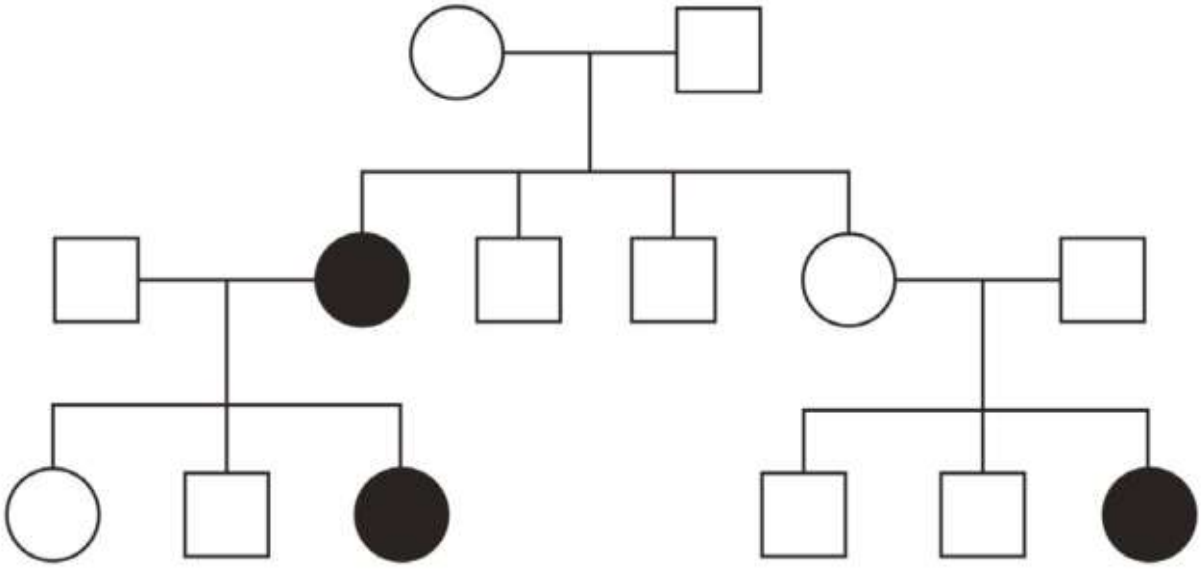


Figura 2 - Exemplo de heredograma

Descrição da Imagem: a figura mostra um heredograma, onde círculos representam pessoas do sexo feminino, e quadrados, pessoas do sexo masculino. Círculos e quadrados vazios são pessoas normais, enquanto que os cheios (pintados de preto) são pessoas afetadas. A Geração parental (avós) não afetados tiveram quatro filhos, uma mulher afetada, dois homens não afetados e outra mulher, esta não afetada. A filha mais velha (afetada) casou-se com um homem não afetado e os dois tiveram três filhos: uma menina e um menino não afetados e a terceira, outra menina, afetada. A filha mais nova do casal parental (não afetada) casou-se com um homem não afetado, e os dois também tiveram três filhos: dois meninos não afetados e uma menina afetada.

Primeiro, determinaremos se a característica é dominante ou recessiva. Se for dominante, um dos pais deve, necessariamente, ter a característica. Isso porque características dominantes não pulam gerações. Por outro lado, se a característica é recessiva, nenhum dos pais é obrigado a apresentá-la, uma vez que eles podem, então, ser heterozigotos. Observando a Figura 2, podemos perceber que a geração parental (ou os avós), não são portadores da característica, entretanto a filha mais velha deles é portadora. Sendo assim, podemos concluir que, nesse exemplo, trata-se de uma característica recessiva.

O albinismo oculocutâneo tipo 1 é uma condição genética autossômica recessiva e, portanto, o heredograma da Figura 2 poderia representar uma família com esta característica.

Na figura 2, aparecem apenas mulheres afetadas. Como não temos mais informações sobre a característica em análise, não podemos inferir se ela é ligada ao sexo ou não. Mais adiante, ainda nesta unidade,

estudaremos os padrões de herança ligados ao sexo e, com eles, os respectivos heredogramas. Por enquanto, observe a Figura 3 e compare os diferentes tipos de padrões de herança nos heredogramas.

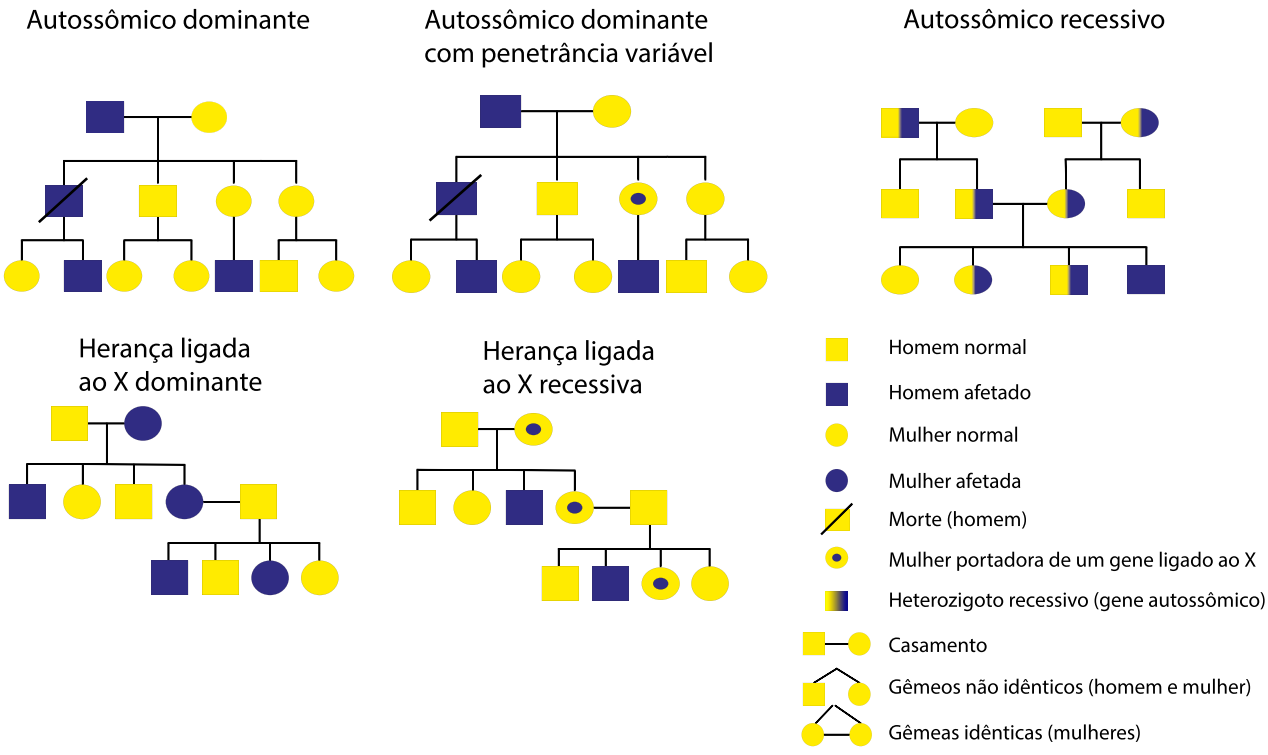


Figura 3 - Tipos de herança monogênica nos heredogramas

Descrição da Imagem: a figura mostra um heredograma, onde círculos representam pessoas do sexo feminino, e quadrados, pessoas do sexo masculino. Círculos e quadrados amarelos são pessoas normais, enquanto que os azuis representam pessoas afetadas. Linha na diagonal sobre um quadrado - morte de um indivíduo do sexo feminino. Círculo amarelo com círculo menor em azul no centro - mulher portadora de um gene ligado ao X, quadrado metade amarelo/metade azul - heterozigoto recessivo. Linha reta entre um quadrado e um círculo - casamento. A linha que sai em v, representa nascimento de gêmeos. Herança autossômica dominante. Pai com a característica, mãe sem. Tiveram quatro filhos, o mais velho era portador, morreu, mas teve dois filhos: uma menina sem e um menino com a característica. O segundo filho (normal) teve duas filhas, ambas sem a característica. A terceira filha (normal) teve um filho com a característica, e a última filha teve um casal de filhos, ambos sem a característica. Herança autossômica dominante, com penetrância variável: Pai com a característica, mãe sem. Tiveram quatro filhos, o mais velho era portador, morreu, mas teve dois filhos: uma menina sem e um menino com a característica. O segundo filho (normal) teve duas filhas, ambas sem a característica. A terceira filha (portadora) teve um filho com a característica. A quarta filha teve um casal de filhos, ambos sem a característica. Herança autossômica recessiva: A geração parental tem dois casais: no primeiro, um homem heterozigoto se casa com uma mulher homozigota dominante. Eles têm dois filhos, ambos homens: o mais velho não tem a característica, o mais novo é heterozigoto. O segundo casal da geração parental é composto por uma mulher heterozigota e um homem homozigoto dominante. Esse casal tem dois filhos: a filha mais velha é heterozigota, enquanto o filho mais novo é homozigoto dominante. Na geração de filhos, o homem e a mulher, ambos heterozigotos, se casam e têm quatro filhos: uma menina homozigota dominante, uma menina heterozigota, um menino heterozigoto e outro menino, mas homozigoto recessivo. Herança ligada ao X dominante: Um casal em que o homem não possui a característica e a mulher possui, tem quatro filhos: dois homens e duas mulheres, sendo que há um homem com a característica, outro sem; uma mulher com a característica, outra sem. A filha que possui a característica se casa com um homem normal e eles têm quatro filhos: dois meninos (um com, outro sem a característica) e duas meninas (uma com, outra sem a característica). Herança ligada ao X recessiva: Um casal em que o homem é normal e a mulher é portadora, tem quatro filhos: os dois mais velhos, um menino e uma menina, não possuem a característica. O terceiro filho possui a característica, e a quarta filha é portadora do gene. A filha portadora se casa com um homem normal, e eles têm quatro filhos: dois meninos: um normal e outro com a característica; duas meninas: uma portadora, outra sem o gene para a característica.

Agora que você já entendeu como se lê um mapa genético familiar, acrescentaremos novas informações. Como você pode perceber no início dessa unidade, as características genéticas (ou os fatores, confor-

me Mendel denominou) não ocorrem isoladas. Pelo contrário, herdamos de nossos pais biológicos um verdadeiro pacote com muitas informações diferentes, as quais podem, ou não, interagir entre si. Mendel (Figura 4) estudou, simultaneamente, diversas características das ervilhas. Entretanto, aqui, nós utilizaremos outros caracteres em nossos exemplos.



Figura 4 - Estátua em homenagem a Gregor Mendel

Descrição da Imagem: estátua em um jardim, com a imagem de Gregor Mendel em pé, com trajes de monge. Mendel está, na estátua, ao lado de dois exemplares de arbustos de ervilhas, os quais ele utilizou em seus experimentos.

Quando temos dois ou mais pares de genes alelos determinando duas ou mais características, chamamos de di-hibridismo, tri-hibridismo ou até poli-hibridismo. Os genes alelos, quando se localizam em pares diferentes de cromossomos homólogos, realizam uma segregação independente. A transmissão dessas características, nas quais os genes se separam, independentemente, obedece à **Segunda Lei de Mendel**.

A Segunda Lei de Mendel pode ser intitulada: "*os fatores (alelos) para duas ou mais características se distribuem independentemente durante a formação dos gametas e se combinam ao acaso*". Assim como ocorre na Primeira Lei de Mendel, os fatores genéticos se segregam durante a meiose, na formação dos gametas e se combinam ao acaso, na formação do zigoto que dará origem ao novo indivíduo.

Em alguns casos, o autocruzamento repetido (geralmente em espécies vegetais) leva a um aumento na proporção de homozigotos, processo que pode ser utilizado para criar linhagens chamadas puras, muito úteis em pesquisas científicas.

Para exemplificar a Segunda Lei, consideraremos a pelagem de cobaias (camundongos de laboratório). Depois aplicaremos essa lei em caracteres humanos. A este tipo de cruzamento damos o nome di-hibridismo com segregação independente.

Imagine que, em cobaias, um gene para pelagem pode ter dois alelos: "A" para pelo preto e "a" para pelos brancos (Figura 5). Outro gene, em um cromossomo diferente, possui os alelos "B" para pelos arrepiados e "b" para pelos lisos. Sabendo que "A" é dominante sobre "a" e que "B" também é dominante sobre "b", como será a prole de um cruzamento com dois indivíduos heterozigotos para as duas características (AaBb x AaBb)?

O primeiro passo para resolver este problema é a determinação dos gametas. Como temos dois indivíduos duplo-heterozigotos, cada um deles poderá formar quatro gametas diferentes: AB, Ab, aB e ab. Assim, utilizaremos o Quadro de Punnet para organizar esses gametas e, então, realizar o cruzamento (Figura 6).



Figura 5 - Camundongos utilizados em experimentos laboratoriais

Descrição da Imagem: dois camundongos, um preto, outro branco, lado a lado, ambos de pelo liso. O camundongo preto está cheirando a orelha do camundongo branco.

♀ / ♂	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

Figura 6 - Quadro de Punnet com cruzamento de dois indivíduos duplo-heterozigotos

Descrição da Imagem: a figura representa um quadro de Punnet, onde, na coluna, temos os quatro diferentes gametas da fêmea e, nas linhas, os quatro diferentes gametas do macho. Cada célula do quadro (quadradinho) é colorida com a cor que representa o tipo de genótipo (e, consequentemente fenótipo), formado após o cruzamento. Os amarelos representam o fenótipo de pelos pretos e arrepiados. Os verdes, representam os fenótipos de pelo preto e liso. Os azuis representam os fenótipos que incluem pelos brancos e arrepiados, enquanto que os quadrados lilases representm os homozigotos recessivos e, consequentemente, fenótipos que incluem pelos brancos e lisos, após o cruzamento, os gametas AB, Ab, aB e ab de cada um dos dois indivíduos do cruzamento. Assim, temos os seguintes genótipos formados: AABB, AABb, AaBB, AaBb, AABb, AAbb, AaBb, Aabb, AaBB, AaBb, aaBB, aaBb, AaBb, Aabb, aaBb e aabb. A proporção fenotípica resultante deste cruzamento é 9:3:3:1.

Conforme a Figura 6, podemos perceber que, considerando a dominância completa de "A" sobre "a" e de "B" sobre "b", teremos:

- 9 indivíduos A_B_ (pretos e de pelos arrepiados).
- 3 indivíduos aaB_ (brancos e de pelos arrepiados).
- 3 indivíduos A_bb (pretos e de pelos lisos).
- 1 indivíduo aabb (branco e de pelo liso).

Teremos, no cruzamento em questão, um total de 16 possibilidades, sendo que a proporção fenotípica esperada para cruzamento entre heterozigotos na segunda Lei de Mendel é 9:3:3:1.

Na agricultura, a produção de linhagens puras é muito importante para a seleção de determinadas características de interesse nutricional e/ou comercial. As linhagens puras são convenientes, pois a propagação de genótipos é simplificada. Entretanto existem, também, as chamadas sementes híbridas. Surpreendentemente, muitos casos em que duas linhagens de vegetais discrepantes são unidas em um híbrido (heterozigoto), este demonstra tamanho e vigor superiores aos das linhagens parentais. Esta superioridade geral dos heterozigotos é chamada vigor híbrido. Apesar de os motivos moleculares para a ocorrência desse fenômeno ainda serem desconhecidos, os híbridos já são muito utilizados na agricultura (GRIFFITHS, 2013).

Vamos, agora, pensar em uma situação-problema envolvendo genes de seres humanos. Sabendo que a miopia (Figura 7) e a habilidade para escrever com a mão esquerda são caracteres condicionados por genes recessivos que segregam de forma independente, imagine a seguinte situação: Arnaldo, um homem de visão normal e destro cujo pai tinha miopia e era canhoto, casa-se com Ana, que é míope e destra, mas cuja mãe era canhota. Ana e Arnaldo querem, a partir destas informações, saber a possibilidade de terem um filho com o mesmo fenótipo do pai.



Figura 7 - Esquerda: visão normal. Direita: imagem desfocada, como visto por uma pessoa com miopia

Descrição da Imagem: a figura representa uma paisagem dividida em duas partes: à esquerda a imagem é nítida e, nela, é possível ver parte de uma estrada com árvores em sua margem esquerda, demonstrando como seria a visão sem miopia. À direita, a imagem é espelhada (mostrando a margem direita da estrada) e desfocada, como visto por alguém com miopia.

Chamaremos de "M" o alelo que determina a visão normal e de "m" o alelo para miopia. Vamos chamar também de "D" o alelo para pessoas destras e de "d" o alelo que determina os canhotos. Sendo assim, a partir dos dados apresentados, podemos dizer que o genótipo de Arnaldo é MmDd. Já o genótipo de Ana, sua esposa, é mmDd. Primeiramente, determinaremos os gametas que esse casal pode produzir:

- Arnaldo: MD, Md, mD e md
- Ana: mD e md

Observe que Ana não tem o alelo dominante para a visão em seu genótipo, pois ela é míope. Agora, montaremos o quadro de Punnet com esses gametas:

	MD	Md	mD	md
mD	MmDD (visão normal e destro)	MmDd (visão normal e destro)	mmDD (míope e destro)	mmDd (míope e destro)
md	MmDd (visão normal e destro)	Mmdd (visão normal e canhoto)	mmDd (míope e destro)	mmdd (míope e canhoto)

Quadro 1 - cruzamento dos gametas de Arnaldo e Ana a fim de determinar os genótipos e os fenótipos possíveis para seus filhos

Sabendo que o pai, Arnaldo, não é míope e é destro, podemos dizer que a probabilidade de que seu filho (ou filha) tenha as mesmas características que o pai é de 3/8. Isso porque podemos admitir os genótipos M_D_ (MmDD ou MmDd) como suficientes para determinar essas características.

Acabamos de estudar a Segunda Lei de Mendel e vimos que ela se aplica a, somente, genes que se localizam em cromossomos diferentes. Mas, por quê? Porque quando os genes de duas características diferentes têm seus loci no mesmo cromossomo, temos, então, um caso de genes ligados, ou ***linkage***. Neste tipo de herança, as possíveis combinações que ocorrem na formação de gametas não são aleatórias uma vez que os dois genes se segregam de maneira dependente um do outro. Veremos mais detalhes sobre ***linkage*** ainda nesta unidade.

Até agora estudamos dois pares de genes que determinam duas características diferentes e, por respeitarem a Segunda Lei de Mendel, situam-se em pares de cromossomos homólogos distintos. A partir daqui, concentraremos no estudo das interações gênicas. Também trataremos de pares de alelos situados em cromossomos homólogos distintos, o que significa que a segregação dos genes, assim como nos casos clássicos de Segunda Lei de Mendel, ocorrerá de maneira independente. A grande diferença, então, é que, no caso das interações gênicas, vários genes interagem entre si para formar uma só característica. Sendo assim, analisaremos três tipos de herança com interação:

- Interação gênica simples.
- Epistasia.
- Herança quantitativa.

Na **Interação Gênica Simples**, também conhecida como polimeria, dois pares de alelos condicionam a mesma característica, sendo que cada par de alelos se situa em um par de cromossomos diferentes. Por atuarem condicionando a presença ou a ausência de uma característica, este padrão também pode ser chamado de Herança Qualitativa.



Em seres humanos, a surdez hereditária é um exemplo de Interação Gênica Simples (Herança Qualitativa). A audição normal está sob o controle de dois pares de genes, "D" e "E", que têm segregação independente. O gene "D" determina o desenvolvimento embrionário de uma região importante para a audição, a cóclea, enquanto "E" determina a formação do nervo auditivo (Figura 8). Sendo assim, apenas indivíduos com, pelo menos, um gene dominante em cada locus (D_E_) terão audição normal. Os demais genótipos determinam um tipo de surdez genética conhecida como surdez profunda.

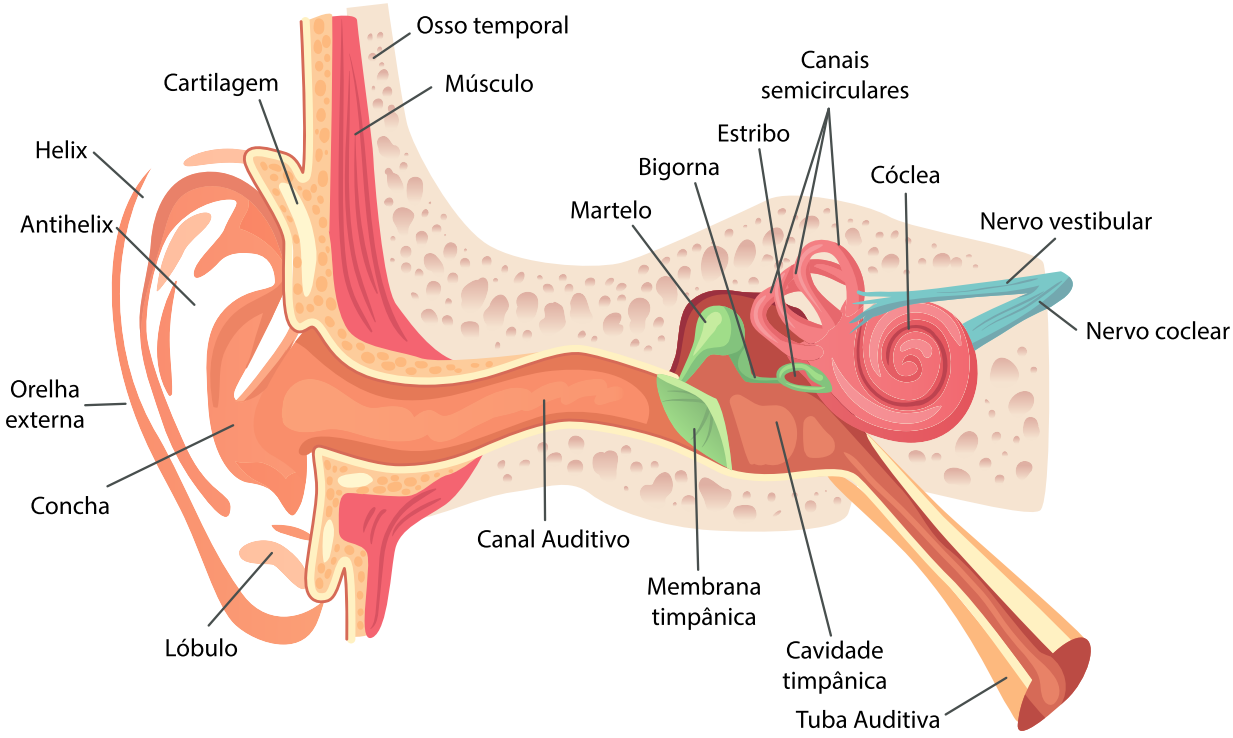


Figura 8 - Anatomia interna da orelha humana

Descrição da Imagem: esquema de corte frontal, onde é ilustrada a anatomia interna da orelha, com seus componentes: osso temporal, músculo temporal, ossículos do ouvido (Martelo, Bigorna e Estribo), Canais semicirculares, Cóclea, Nervo Vestibular, Nervo coclear, Tuba Auditiva, Cavidade timpânica, Membrana timpânica, Canal Auditivo, Lóbulo, Concha, Orelha externa.

O segundo tipo de interação gênica é conhecido como **Epistasia** (do grego *epi*, sobre, e *stasis*, parada, inibição). A epistasia é uma situação na qual a expressão fenotípica diferencial de um genótipo em um locus gênico depende do genótipo em outro locus, ou seja, é uma mutação que exerce a sua expressão ao mesmo tempo em que cancela a expressão dos alelos de outro gene (GRIFFITHS, 2013). O alelo que exerce a função inibitória é chamado **epistático**, e o que sofre a inibição é o **hipostático**.

Podem existir dois tipos de epistasia, a dominante e a recessiva. Se o alelo epistático atuar em dose simples, isto é, se a presença de um único alelo epistático é suficiente para inibir o hipostático, então, temos a **epistasia dominante**. Entretanto, se o alelo que determina a epistasia atua somente em dose dupla, temos, então, um caso de **epistasia recessiva**.

Para que fique mais claro, vamos aos exemplos. Em galinhas, um alelo dominante "C" condiciona plumagem colorida, enquanto seu alelo recessivo "c" condiciona plumagem branca (Figura 9). Esses alelos interagem com os alelos de outro par (I/i), de modo que, para ter uma plumagem colorida, a ave não pode apresentar o alelo "I" em seu genótipo. Ou seja, trata-se de um caso de epistasia dominante. Assim, apenas galináceos de genótipo C_ii são coloridos. Aves ccii são brancas por não apresentarem o alelo para pigmentação "C" e aves C_I_ são brancas porque o alelo "I" impede a pigmentação.



Figura 9 - Coloração da plumagem em galináceos

Descrição da Imagem: a figura representa a coloração da plumagem em galinhas. Em primeiro plano, três galinhas se alimentam direto das mãos de uma pessoa, das quais duas são marrons e uma branca. Em segundo plano, outras galinhas marrons ou brancas se alimentam, diretamente, do chão.

O gene epistático "I" atua em dose simples, como se fosse dominante. Por isso, esse tipo de interação leva o nome de epistasia dominante. Quando se cruzam galinhas brancas duplo heterozigóticas (CcIi x CcIi), a descendência tem proporção 13 brancas: 3 coloridas. As galinhas brancas possuem genótipos C_I_, ccI_ e ccii, já as coloridas têm genótipo C_ii.

A cor dos pelos dos cães labradores retriever, na Figura 10, são um exemplo de epistasia recessiva. Nesses cães, dois genes se combinam para resultar três possíveis cores de pelo: preto, marrom e caramelo. Um alelo dominante "B" determina a produção de pigmento preto, e seu alelo recessivo "b" determina a produção de pigmento marrom. O outro gene envolvido na determinação da cor da pelagem desses cães controla a deposição dos pigmentos nos pelos. Desse modo, o alelo "E" (dominante) condiciona a deposição de pigmentos nos pelos, enquanto seu recessivo "e" impede a deposição de pigmento, atuando como epistático recessivo sobre B/b.



Figura 10 - Coloração da pelagem de cães da raça labrador retriever, um exemplo de epistasia dominante

Descrição da Imagem: a imagem representa três cães adultos da raça labrador retriever, lado a lado. A imagem evidencia cabeça e pescoço dos animais que estão olhando para frente. Da esquerda para a direita, temos um cão preto, um amarelo e outro marrom.

Sendo assim, um cão labrador homozigótico recessivo "ee" não tem pigmentos nos pelos, e sua pelagem é caramelo. Animais com, ao menos, um alelo dominante desse gene, genótipo "EE" ou "Ee", têm pelos pigmentados. Nesse caso, ou a pelagem é preta se o cão apresenta, ao menos, um alelo dominante do gene "B" (BB ou Bb), ou é marrom, se o cão é homozigoto recessivo (bb). O Quadro 2 resume os genótipos e fenótipos possíveis para cães labradores.

Fenótipos	Preto (B_E_)	Marrom (bbE_)	Caramelo (__ee)
Genótipos	BBEE BbEE BBEe BbEe	bbEE bbEe	BBee Bbee bbee

Quadro 2 - Fenótipos e genótipos possíveis para a coloração da pelagem em cães da raça labrador retriever

Em seres humanos, a epistasia recessiva pode ser exemplificada pelo albinismo. Quando os genes recessivos "aa" aparecem juntos, eles inibem outros genes, responsáveis pela pigmentação da pele. Por isso, a pele e os cabelos de pessoas albinas não apresentam pigmentos.

O outro tipo de interação gênica é chamado de **Herança Quantitativa**, na qual participam dois ou mais pares de genes, com ou sem segregação independente. Diversas características dos seres vivos, como peso, altura, cor (da pele, das penas ou dos pelos) resultam do efeito cumulativo de alguns genes, em que cada um contribui com uma parcela na expressão do fenótipo. Por exemplo, pessoas dotadas de maior número de alelos para altura são mais altas do que pessoas que apresentam menor número desses alelos.



Figura 11 - O acompanhamento médico e nutricional durante a infância e adolescência é fundamental para o crescimento do indivíduo

Descrição da Imagem: médico mensurando a altura de um garotinho.

As características que possuem herança quantitativa sofrem forte influência do ambiente, o que aumenta ainda mais o espectro de variação dos fenótipos possíveis. Com relação à altura, por exemplo, existem pessoas muito altas (mais de 2 metros de altura) até pessoas muito baixas (menos de 1,5 metro), passando por uma infinidade de estruturas intermediárias. A altura de um indivíduo sofre forte influência do ambiente uma vez que podem ocorrer variações decorrentes do tipo de alimentação, das horas de sono ou, ainda, do grau de exercício físico que esse indivíduo praticou, durante sua fase de crescimento (Figura 11).

O aspecto mais interessante quanto à herança quantitativa é a variação gradual do fenótipo. Assim, temos uma infinidade de fenótipos entre os dois extremos e, em nível de população, se fizermos um gráfico da distribuição de uma característica, como a altura, obteremos uma curva em forma de sino, chamada distribuição normal ou curva de Gauss (Figura 12). De acordo com essa distribuição, poucos indivíduos se encontram nas extremidades (muito altos ou muito baixos), sendo que a maioria das pessoas possui estatura intermediária.

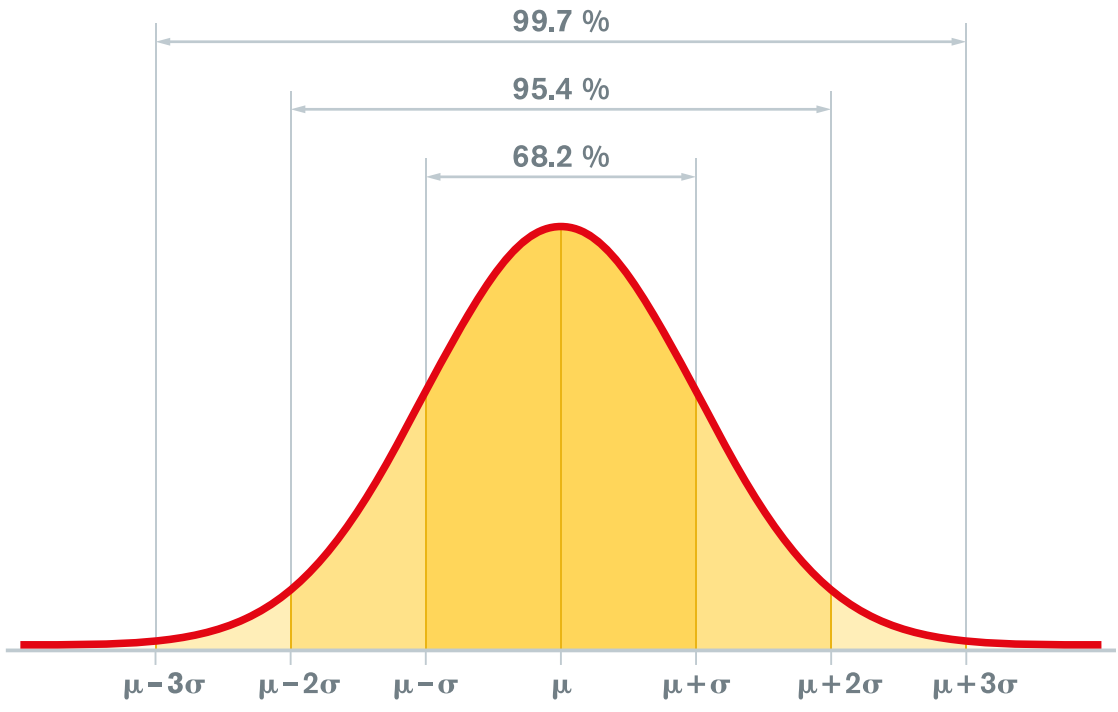


Figura 12 - Curva de Gauss ou distribuição normal

Descrição da Imagem: curva em forma de sino (linha vermelha) preenchida de amarelo, que mostra como calcular a distribuição normal para uma característica de herança quantitativa. Os fenótipos extremos (em amarelo claro) são encontrados em menor quantidade, enquanto que os fenótipos intermediários são observados com mais frequência (amarelo mais escuro). Nesse padrão de distribuição, a variação dos fenótipos fica no eixo das abcissas, e a quantidade de indivíduos no eixo das ordenadas. Assim, considerando a média de altura em 1,75, temos que 68,2% da população possui estatura entre 1,65 e 1,85m; 95,4% da população possui alturas entre 1,55m e 1,90m.

Outro exemplo de herança quantitativa em seres humanos é a cor da pele (Figura 13). Em linhas gerais, ela é determinada pela quantidade de melanina (pigmento de coloração) produzida e depositada. Vamos admitir, de forma hipotética, que essa característica esteja condicionada a dois pares de genes representados pelas letras A e B.



Figura 13 - Variação na tonalidade da pele de seres humanos, uma característica que possui herança quantitativa

Descrição da Imagem: quatro mãos de pessoas diferentes, unidas de modo a formar um quadrado, em que cada mão segura o pulso da adjacente. Cada mão possui uma tonalidade de pele distinta: uma negra, uma morena, uma clara e outra branca.

Desse modo, cada um dos alelos dominantes (A e B) contribui com o acréscimo de uma determinada quantidade de melanina. Estes alelos dominantes

são chamados de acrescentadores, ou aditivos (Ver Quadro 3). Os alelos recessivos (a e b), por outro lado, não contribuem com o acréscimo de melanina ao fenótipo do indivíduo. Assim, quanto maior a quantidade de alelos aditivos (apenas os dominantes), mais escuro o tom de pele. Diante disso, observemos as diferentes tonalidades de pele produzidas:

Genótipos	Fenótipos	Número de genes aditivos
AABB	Pele preta	4
AABb ou AaBB	Pele escura	3
AAbb, aaBB ou AaBb	Pele média	2
Aabb ou aaBb	Pele clara	1
aabb	Pele branca (não albina)	0

Quadro 3 - Genótipos, fenótipos e número de genes aditivos na herança quantitativa para cor da pele em seres humano

Nos casos de herança quantitativa, podemos observar, ainda, que, na prole resultante do cruzamento entre heterozigotos, há um padrão de distribuição de frequências fenotípicas que obedece o Binômio de Newton (Quadro 4):

$(p+q)^n$

Sendo:

- n o número de alelos
- p a probabilidade de um alelo ocorrer
- q a probabilidade de outro alelo ocorrer

Sendo assim, temos:

Número Total de Alelos	Coeficientes Binomiais	Número de Combinações
0	1	1
1	1 1	2
2	1 2 1	4
3	1 3 3 1	8
4	1 4 6 4 1	16
5	1 5 10 10 5 1	32
6	1 6 15 20 15 6 1	64
7	1 7 21 35 35 21 7 1	128
8	1 8 28 56 70 56 28 8 1	256

Quadro 4 - Quantidade de alelos e coeficientes binomiais na herança quantitativa

Todos os exemplos de fenótipos e genótipos que estudamos até agora obedecem aos parâmetros da Segunda Lei de Mendel, porque os genes estavam situados em cromossomos distintos. Entretanto, nem sempre é isso o que ocorre na prática, pois cada par, entre os 23 que temos, possui muitos *loci* diferentes. Sabemos que genes localizados em pares diferentes de cromossomos homólogos segregam-se, independentemente, na meiose (Figura 14). Entretanto genes localizados no mesmo cromossomo tendem a ir juntos para o mesmo gameta (na meiose). Por isso, dizemos que se tratam de genes ligados, ou **linkage**.

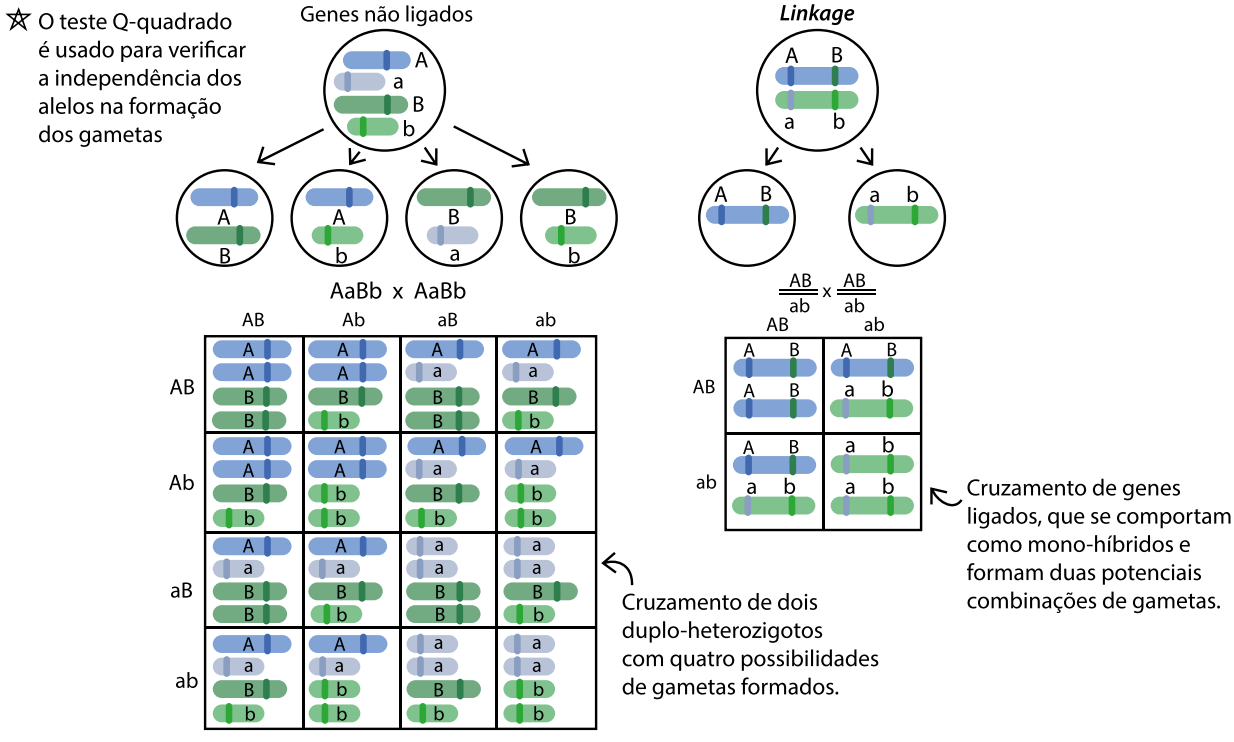


Figura 14 - Segregação e cruzamento de dois duplo-heterozigotos com segregação independente (à esquerda) e segregação e cruzamento de genes ligados em posição cis (à direita) / Fonte: Wikimedia Commons (2021, on-line).

Descrição da Imagem: à direita, está representada uma célula com dois pares de genes (A e B) e seus alelos dominantes e recessivos (A e a; B e b), todos situados em cromossomos diferentes. Isso caracteriza uma segregação independente, que é ilustrada, imediatamente abaixo, por meio de um quadro de Punnet. Nesse quadro, formam-se todas as combinações possíveis entre os alelos: 9 A_B_; 3 A_bb; 3 aaB_; 1aabb. À direita, é ilustrado um caso de genes ligados, em que os alelos dominantes de A e B se situam no mesmo cromossomo. Assim, no quadro de Punnet se formam: 3 A_B_ e 1aabb.

Quando estudamos o di-hibridismo em genes ligados, os indivíduos duplo-heterozigotos podem ser classificados como *cis* ou *trans* (Figura 15). Essa classificação leva em consideração a posição dos alelos dominantes e recessivos: se, no mesmo cromossomo, estão dois dominantes, enquanto, no outro, estão os dois recessivos (AB/ab), então, trata-se de um heterozigoto *cis*. Entretanto, se, no mesmo cromossomo, estão um alelo recessivo e um dominante (Ab/aB), então, esse é um heterozigoto *trans*.

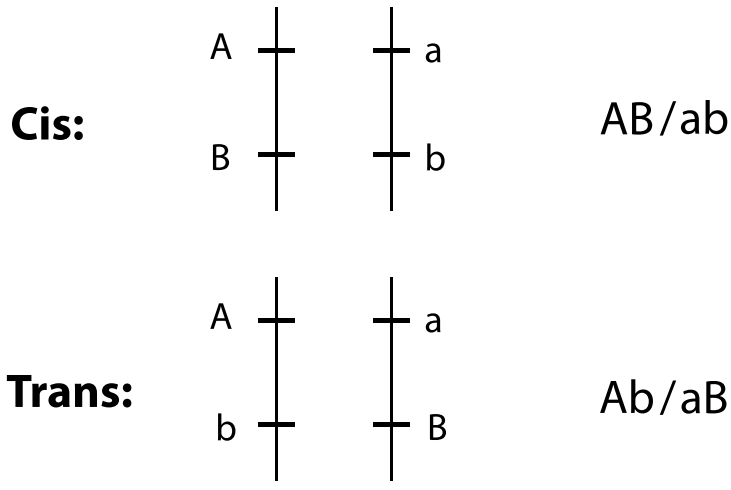


Figura 15 - Posição Cis (AB/ab) e Trans (Ab/aB) de dois pares de genes alelos em cromossomos ligados
Fonte: Educação Infoco ([2021], on-line)1.

Descrição da Imagem: a figura representa a posição Cis (AB/ab) e Trans (Ab/aB) em cromossomos ligados. Os cromossomos estão representados por duas linhas na vertical, e a posição dos genes estão representadas por duas barras pequenas e estreitas, que se localizam na mesma altura em cada parte do cromossomo. Posição Cis: no mesmo cromossomo, está um "A" e um "B", enquanto que, em seu homólogo, estão os recessivos "a" e "b". Posição trans: no mesmo cromossomo, estão um dominante e um recessivo (Ab/aB).

A formação dos gametas com genes ligados gera gametas que terão, necessariamente, cromossomos com o mesmo par de genes. Tanto o heterozigoto *cis* como o *trans* formam, na meiose, dois tipos de gametas, mas não com a mesma constituição. Os gametas do heterozigoto cis são **AB** e **ab** (Figura 16); os gametas do heterozigoto trans são **Ab** e **aB**.

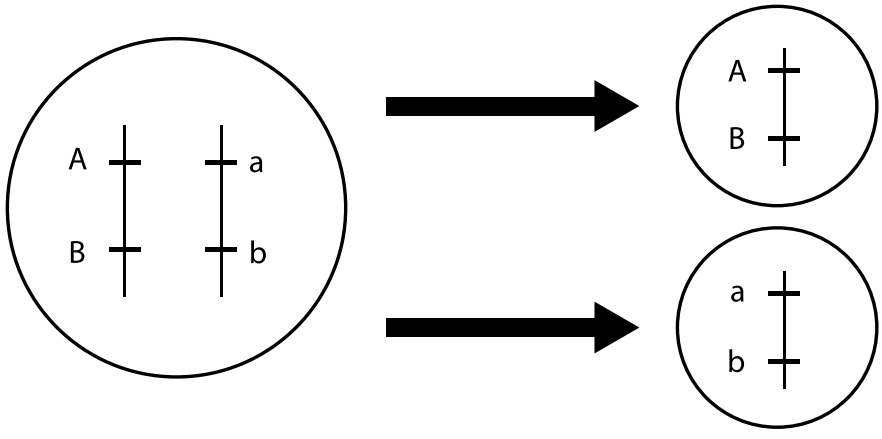


Figura 16 - Formação de gametas em indivíduo duplo-heterozigoto cis, em que são formados gametas tipo AB e ab
Fonte: Só Biologia ([2021, on-line)2.

Descrição da Imagem: célula representada por meio de um círculo. Nela, há dois cromossomos homólogos representados por dois traços verticais paralelos. Em um dos traços, estão representados os alelos dominantes A e B. No outro, estão os alelos recessivos "a" e "b". Ao lado dessa célula, estão duas setas pretas, indicando a divisão celular por meiose. Ao lado das setas, estão duas células. Na célula de cima, representada por um círculo branco de contorno preto, está o cromossomo com os alelos dominantes. Na célula abaixo, representada da mesma forma que as demais, está o outro cromossomo, com os alelos recessivos.

A formação de gametas, conforme descrita anteriorente, não leva em consideração a ocorrência de *crossing-over* (permutação ou recombinação), que ocorre na Prófase I da Meiose (Figura 17). Nesta fase, os cromossomos homólogos são tracionados por filamentos proteicos e, por isso, podem ocorrer quebras nas cromátides em pontos correspondentes, seguida de uma troca entre fragmentos de cromossomos homólogos (Figura 17), o *crossing-over*.

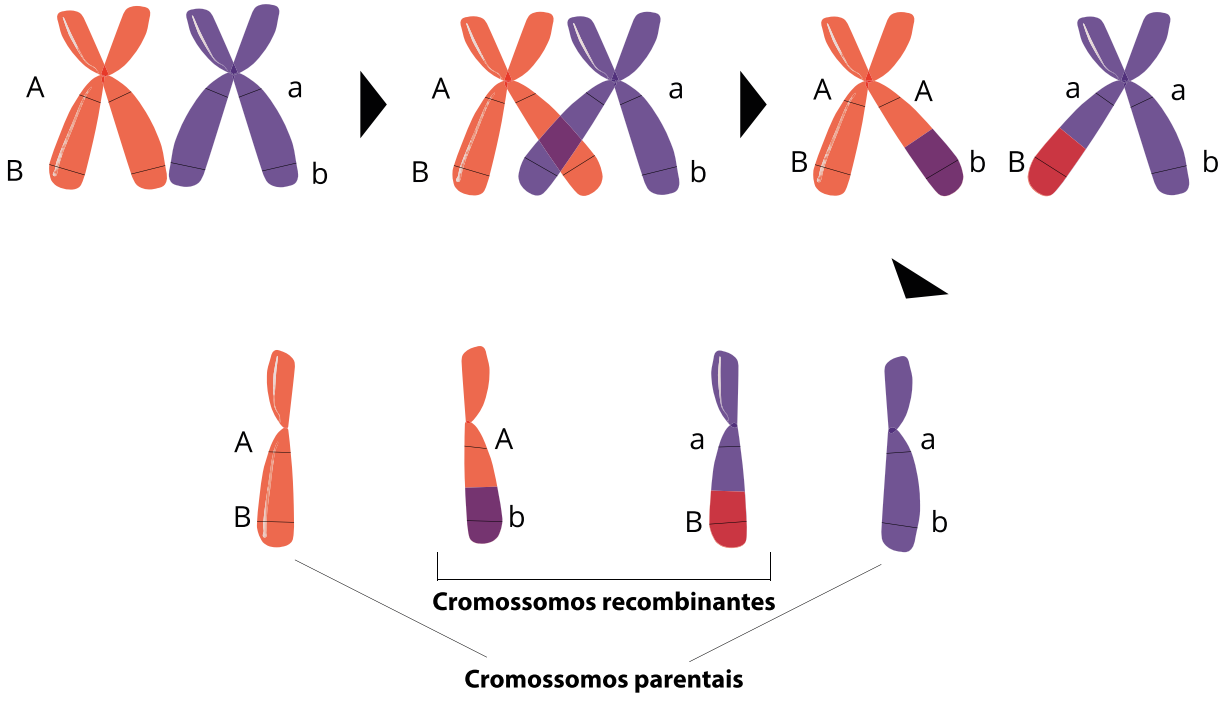


Figura 17 - Processo de crossing-over em cromossomos homólogos do tipo cis

Descrição da Imagem: a figura representa o processo de crossing-over em dois cromossomos homólogos do tipo cis. Os cromossomos são representados no formato de X, onde o cromossomo com os genes AB apresenta coloração laranja, enquanto que o cromossomo com os genes ab aparece na cor roxa. Esses dois cromossomos homólogos de um duplo-heterozigoto com cromátides cis (AB/ab) sofre recombinação, onde as cromátides não-irmãs trocam partes do braço cromossômico e se formam duas novas combinações (aB/Ab). Abaixo na figura, da esquerda para a direita, temos a formação de quatro cromátides: a primeira de cor laranja (AB), a segunda de cor laranja com parte inferior do braço na cor magenta devido à recombinação (Ab), a terceira aparece na cor roxa com parte inferior do braço em vermelho, também devido à recombinação (aB) e, por último, a cromátide na cor roxa (ab). A combinação inicial em cada cromátide era AB/ab; depois da meiose, formam-se quatro tipos de gametas diferentes: AB e ab (parentais) e aB e Ab (recombinantes).

A partir de então, a meiose continua, com a separação dos cromossomos homólogos e, posteriormente, das cromátides-irmãs. No caso de um heterozigoto cis (Figura 18), o resultado é a formação de quatro tipos de gametas: AB, Ab, aB, ab.

Os gametas AB, Ab, aB e ab são os mesmos que se formariam caso os genes não fossem ligados. Entretanto o que muda no linkage são as proporções. Nos casos clássicos de Segunda Lei, sempre teremos 25% de gametas de cada um dos quatro tipos. Aqui, sempre os parentais ocorrerão em maior frequência. Fique atento!

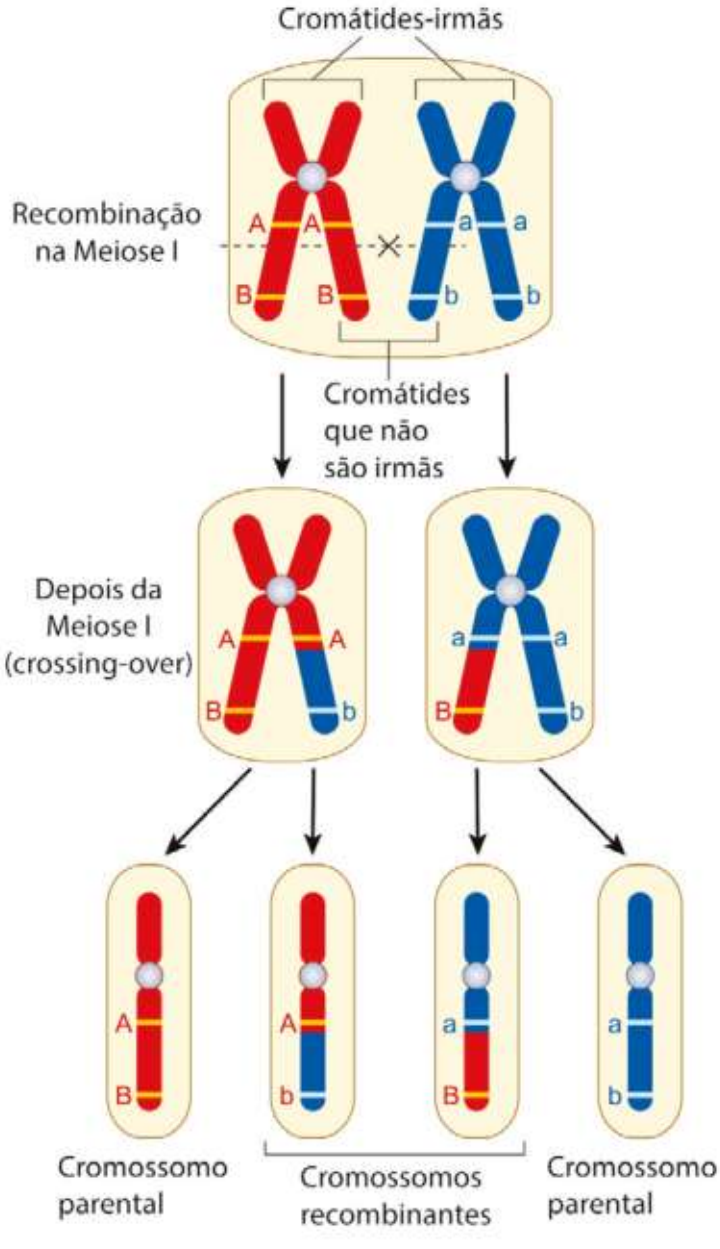


Figura 18 - Processo de crossing-over e os tipos de gametas formados

Descrição da Imagem: um par de cromossomos homólogos (um vermelho e um azul) de um indivíduo duplo-heterozigoto cis (AB/ab) estão lado a lado. Esses cromossomos passam pela Meiose I e realizam crossing-over, trocando parte de suas cromátides não irmãs, o que deixa cada cromossomo homólogo com uma parte do outro cromossomo. Após a separação das cromátides irmãs, surgem quatro possibilidades de gametas: AB e ab (das cromátides que não permutaram - uma de coloração vermelha e outra de coloração azul) e Ab e aB, provenientes da permutação - uma de cor vermelha com parte inferior do braço em azul e a outra na cor azul com parte inferior do braço em vermelho.

Os gametas **AB** e **ab** apresentam a configuração original de genes e, por isso, são denominados **gametas parentais**. Já os gametas **aB** e **Ab** apresentam novas combinações de genes, resultantes do crossing-over e, portanto, são chamados de **gametas recombinantes**.

Considerando como exemplo o duplo-heterozigoto cis, presumiremos que, na formação desses gametas, 80% das células sofreram crossing-over, nas regiões entre os genes A e B. Se uma célula gera quatro gametas, para facilitar o raciocínio, então, 25 células produzirão 100 gametas, no final da meiose. Se em 25 células, 80% (20 células) apresentaram crossing-over, serão 80 gametas com permutação (20 vezes 4). Dessas 25 células, 5 gerarão 20 gametas sem permutação (5 vezes 4). O total, então, será de 100 gametas (80 com permuta gênica e 20 sem permuta). Assim, nos 100 gametas produzidos pelo heterozigoto cis, haverá os seguintes genótipos:

- 30 ab (30%)
- 30 AB (30%)
- 20 Ab (20%)
- 20 aB (20%)

Como resultado, haverá 60% de gametas parentais (30% de ab e 30% de AB) e 40% de gametas recombinantes (20% de Ab e 20% de aB). Assim, a taxa de recombinação (TR) é de 40%. Podemos, então, concluir alguns pontos importantes:

- Os gametas parentais são sempre mais abundantes que os recombinantes.
- A taxa de recombinação (TR = 40%) está vinculada à porcentagem de células que sofreram crossing-over (80% em nosso exemplo).

Assim, podemos inferir que:

$$TR = \frac{(\%\text{ de células que passaram por crossing-over})}{2}$$

Isso significa que, se todas as células sofrerem crossing-over (100%), a taxa de recombinação seria de 50% (que é o valor teórico máximo para TR).



Mapas Genéticos

A partir da taxa de recombinação entre pares de genes, é possível inferir a posição e a distância entre os genes em um cromossomo. Considerando a estrutura molecular de um cromossomo, sabemos que os genes se encontram em posição linear. Isso permite saber quais as chances de ocorrer permuta com determinado gene e, também, saber quais genes estão mais próximos entre si, construindo, assim, um mapa genético.

Para montar um mapa genético, precisamos de alguns fundamentos:

1. A probabilidade de ocorrência de quebra no cromossomo é a mesma ao longo de toda a molécula.
2. Genes com maior distância entre si estão mais sujeitos à quebra e à permuta. Quanto mais distantes dois genes estão em um mesmo cromossomo, maiores as chances de ocorrência de *crossing-over*. Genes muito próximos têm probabilidade de permuta tendendo a zero.

A partir deste princípio, há uma convenção que relaciona a taxa de recombinação e a distância entre os genes:

Taxa de recombinação = unidade de distância (em morganídeos)

Sempre que estudamos os genes e os padrões de herança, estamos estudando o genoma, que, na maioria de nossos exemplos, é o humano. O genoma corresponde à totalidade de material genético de um indivíduo ou de uma espécie (ALBERTS *et al.*, 2011). Os 46 cromossomos presentes nas células somáticas (diploide) de um ser humano sem síndromes cromossômicas compreendem 44 **autossomos** (formando 22 pares) e dois denominados **alossomos** (formando o par sexual), que são de dois tipos: X e Y (Figura 19). Tanto em homens quanto em mulheres os pares autossomos são equivalentes, mas, nos homens, os cromossomos X e Y determinam o sexo masculino, enquanto que, nas mulheres, os cromossomos são XX.

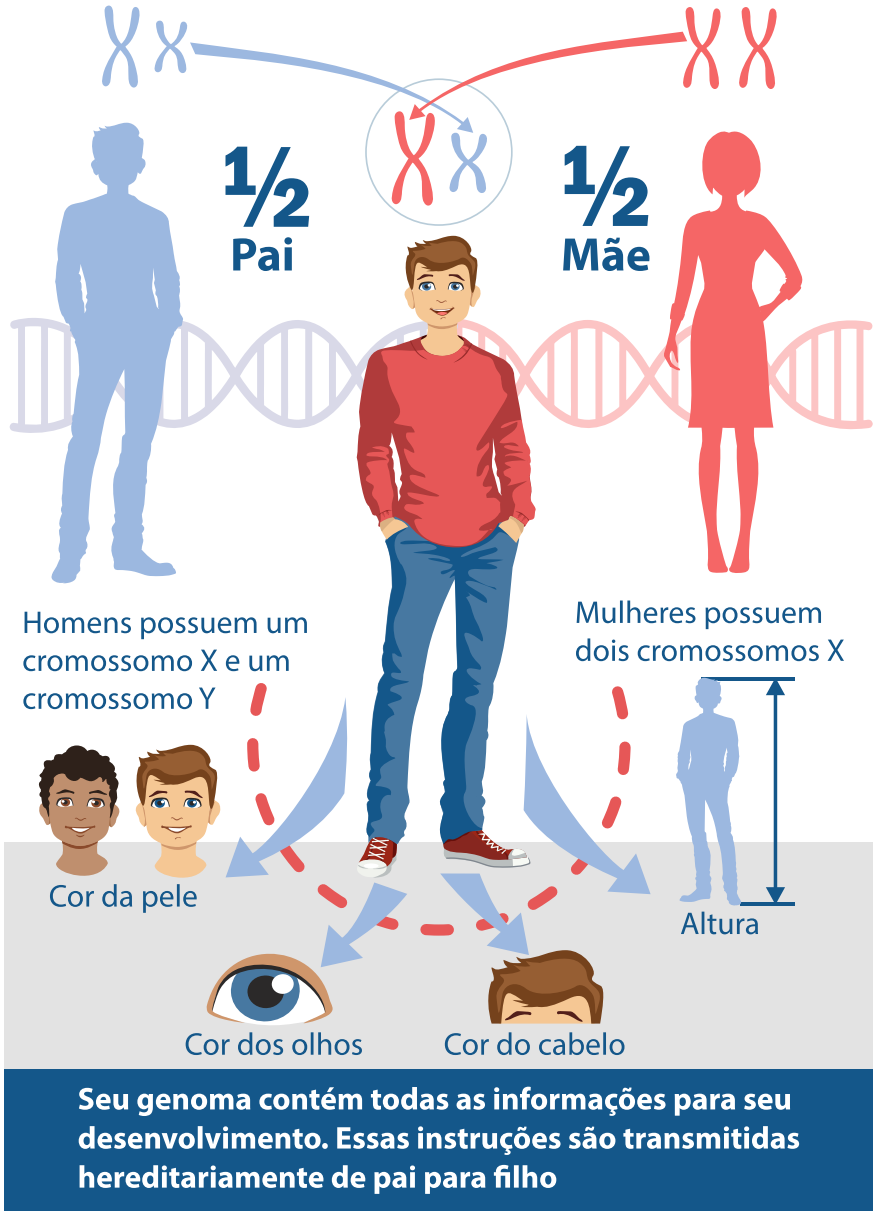


Figura 19 - Infográfico representando os cromossomos sexuais humanos

Descrição da Imagem: infográfico com um menino (ao centro, vestindo camisa vermelha e calça azul, com as mãos nos bolsos da calça) que herdou de seu pai (representado apenas por uma sombra de um homem, em azul) um cromossomo Y, e de sua mãe (representada por uma sombra de uma mulher, em vermelho) um cromossomo X. São ilustradas, também, algumas características determinadas, geneticamente: cor dos olhos, dos cabelos, da pele e a altura. Algumas características como a cor da pele, a cor dos olhos, a cor do cabelo e a altura, são determinadas pelos cromossomos autossomos. Entretanto o sexo e algumas outras características são determinadas por genes que se encontram no par sexual (XX em mulheres e XY em homens).

Assim, tanto para o sexo feminino quanto para o masculino, existem 45 cromossomos em comum, de modo que os sexos se diferem apenas em um cromossomo sexual: X em mulheres e Y nos homens. Podemos, então, concluir que, em nossa espécie, o sexo feminino é homogamético, pois produz um só tipo de gameta (do tipo X). Já o sexo masculino é dito heterogamético, pois pode formar gametas X ou Y.

Durante a formação dos gametas, na meiose, metade dos 46 cromossomos pode ser observada em cada uma das células-filha, sendo 22 autossomos e um sexual (apenas X ou apenas Y).

O sexo dos descendentes depende, desse modo, da combinação formada pelo encontro dos gametas. O óvulo sempre terá cromossomos X, já os espermatozoides podem carregar cromossomos X ou Y. Sendo assim, podemos dizer que é o gameta paterno que determina os descendentes do casal. Chamamos este sistema de determinação sexual com base nos cromossomos de Sistema XY. Esse é apenas um dos tipos de determinação sexual possível em animais e ocorre em mamíferos e na Drosophila sp. (mosca-da-fruta) (Figura 20).

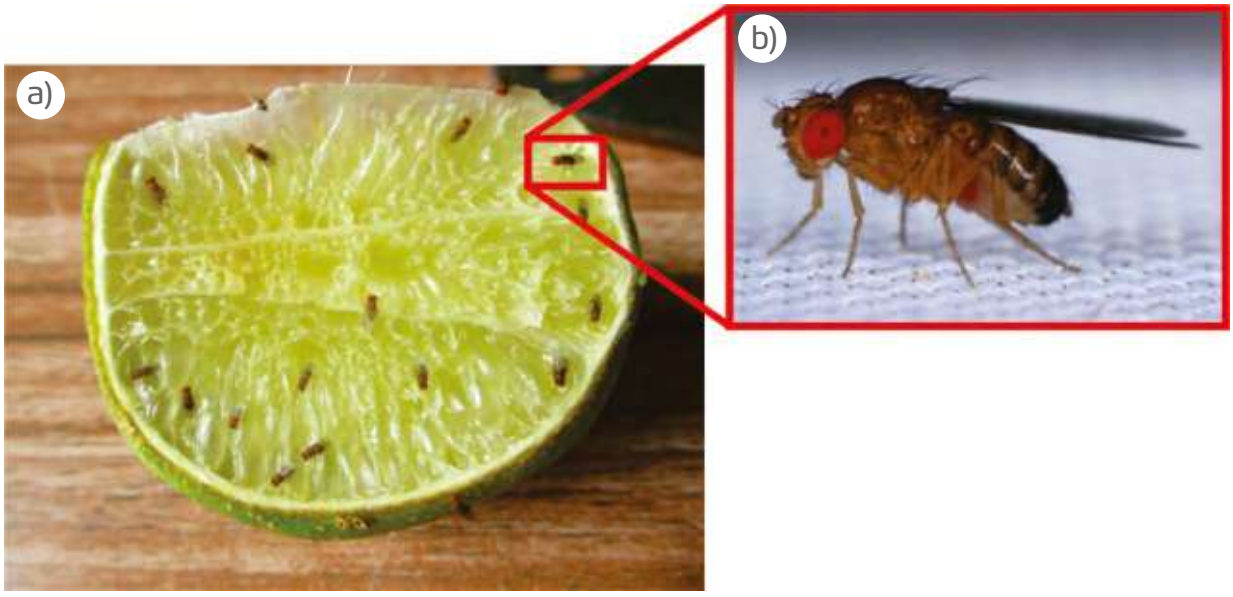


Figura 20 - a) Drosophila melanogaster (mosca-da-fruta); b) Foto aumentada da Drosophilas em um limão

Descrição da Imagem: à direita: a fotografia de um limão cortado pela metade, em que é possível visualizar 18 exemplares de "mosca-da-fruta", pousados sobre a poupa da fruta. O fundo da imagem é de madeira, com uma lâmina de metal mostrada apenas, parcialmente, à direita: fotografia de uma "mosca-da-fruta" em vista aproximada. Seu corpo é amarelado, suas asas são pretas, assim, como as listras no final de seu abdome. Seus olhos são vermelhos.

Outros sistemas de determinação sexual

Além do famoso Sistema XY, que é o sistema de determinação sexual em seres humanos, existem também:

- **Sistema X0 (zero)**: ocorre em percevejos e gafanhotos. Além dos cromossomos autossômicos, a fêmea possui dois cromossomos X (XX), enquanto o macho tem apenas um cromossomo X (X0, X-zero).
- **Sistema ZW**: ocorre em aves, borboletas e mariposas. Além dos autossômicos, cada indivíduo possui dois cromossomos sexuais: a fêmea é ZW (heterogamética), e o macho é ZZ (homogamético).
- **Sistema n/2n**: presente em abelhas, que possuem um tipo de reprodução especial chamado partenogênese. Em geral, as fêmeas são 2n (diploides), e os machos são n (haploides). O que determina a fertilidade da fêmea é a geleia real; as operárias nascem de zigotos colocados em favos com mel. Os machos (zangões) são provenientes de óvulos não fecundados, caracterizando a partenogênese.

Em todos os exemplos de padrões de herança que estudamos até agora, vimos casos em que os genes se localizam nos cromossomos autossomos. Entretanto existe um grupo de genes que se localiza nos cromossomos sexuais (Figura 21). No caso desses cromossomos, o padrão de herança obedece a critérios diferentes dos demais e, portanto, o denominamos **Herança Sexual**.

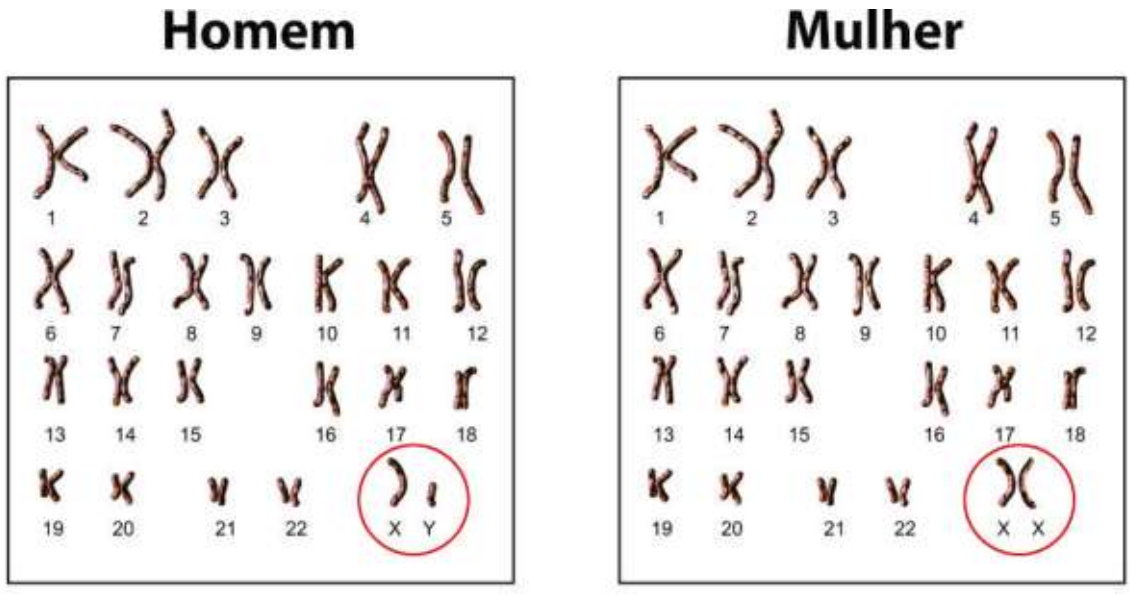


Figura 21- Cariótipo masculino e feminino, com os 22 pares de cromossomos autossomos e o par sexual, sendo XY no masculino e XX no feminino

Descrição da Imagem: representação de dois cariótipos contendo os 22 pares de cromossomos autossomos e o par de cromossomos alossomos. À esquerda, um cariótipo masculino, enfatizando com um círculo vermelho os cromossomos X e Y; à direita, um cariótipo feminino, com destaque para o par sexual XX (dentro de um círculo vermelho).

Para estudarmos a Herança Sexual, é preciso reconhecer que a expressão dos genes pode ser influenciada de diversas maneiras pelo sexo do indivíduo. Assim, temos cinco tipos de Herança Genética, dos quais quatro têm relação com o sexo:

1. **Herança autossômica** (cromossomos autossômicos): afeta ambos os sexos com igual frequência; é o padrão de herança que estudamos até agora.
2. **Herança ligada ao sexo** (cromossomo X): afeta ambos os sexos, mas com frequências distintas, pois é mais comum em homens.
3. **Herança restrita ao sexo ou holândrica** (cromossomo Y): ocorre somente em indivíduos do sexo masculino; XY (gente SRY: diferenciação dos testículos).
4. **Herança limitada pelo sexo** (cromossomos autossômicos): o gene está em ambos os sexos, mas só se expressa em um deles. Ex.: gene para a produção de leite (é controlado pela presença de determinados hormônios).
5. **Herança influenciada pelo sexo** (cromossomos autossômicos): ocorre em ambos os sexos, mas com frequências diferentes. Ex.: Calvície (C: calvície/ c: normal), assim, como a herança limitada pelo sexo, também tem influência hormonal.



Considerando nosso objetivo de estudar os padrões de herança que têm relação genética, agora, abordaremos a Herança Ligada ao Sexo. Esse tipo de herança é determinada por alelos exclusivos do cromossomo X. Os cromossomos X e Y de seres humanos, apesar de muito diferentes em sua constituição genética, apresentam pequenas regiões homólogas nas extremidades. Isso garante, na meiose masculina, que os dois cromossomos sexuais se emparelhem pelas pontas e sejam, corretamente, distribuídos para as células-filha, na Meiose I.

O fato de os cromossomos sexuais apresentarem pouca homologia tem implicações sobre a herança de algumas características e o sexo dos indivíduos nos quais elas ocorrem. Por exemplo: há um gene com dois alelos ("A" e "a"), localizado no cromossomo X, na região não-homóloga ao Y. As mulheres podem apresentar três tipos de genótipo para esse gene: X^AX^A, X^AX^a e X^aX^a. Os homens, entretanto, só apresentam uma versão do gene em seu genótipo: X^AY ou X^aY. Por isso, em relação aos genes localizados na região dos cromossomos X não-homóloga a Y, os homens são chamados de **hemizigóticos** (do grego *hemi*, metade), porque têm apenas uma versão de cada um deles, metade do que possuem as mulheres.

O padrão de herança ligada ao X caracteriza-se pelo fato de os filhos do sexo masculino herdarem genes do cromossomo X, exclusivamente, de sua mãe, enquanto as filhas herdam metade desses genes da mãe e metade do pai (como ocorreria em um padrão de herança autossômico comum). O pai, por sua vez, transmite os genes localizados em seu cromossomo X apenas para as filhas (Figura 22).

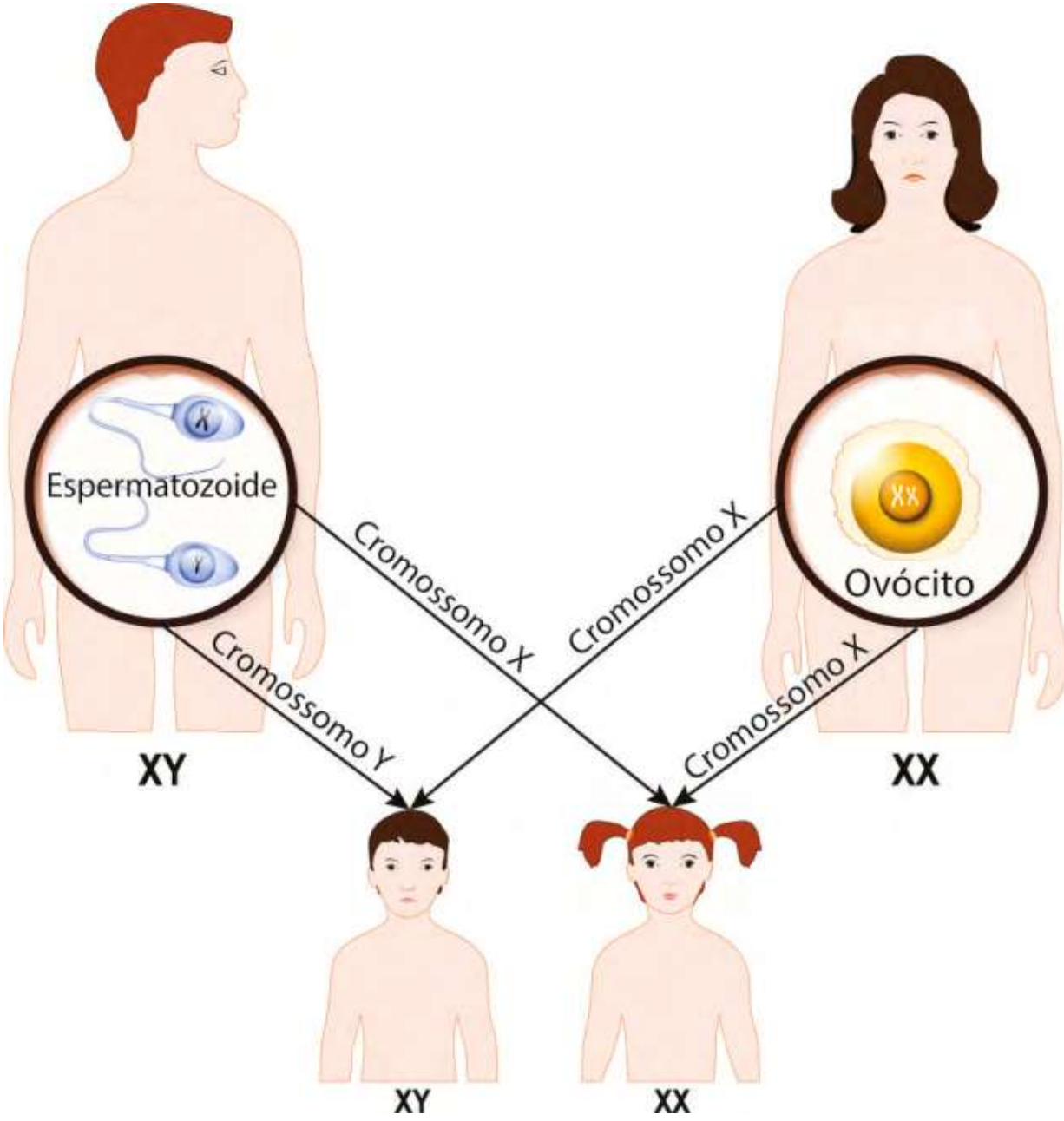


Figura 22 - Herança dos cromossomos sexuais. Nos espermatozoides, existem ou cromossomos X ou Y. Nos gametas femininos, há óvulos apenas com cromossomos X. Um menino herda um cromossomo X de sua mãe e o Y de seu pai. Uma menina, por sua vez, herda um cromossomo X de cada um dos progenitores.

Descrição da Imagem: à direita da imagem, está representada a silhueta de um homem e, em seu abdome, está um círculo com dois espermatozoides, em azul. Abaixo da imagem do homem, está indicado seu genótipo sexual: XY. À direita, está representada a silhueta de uma mulher e, em seu abdome, está um círculo com um ovócito em amarelo. Abaixo da imagem da mulher, está representado seu genótipo para o sexo: XX. De cada um dos círculos partem duas setas: no homem, uma com um cromossomo X e outra com o cromossomo Y. Na mulher, as duas setas têm cromossomos X. Essas setas se encontram em duas crianças, representadas pela silhueta abaixo e, ao centro do casal. À direita, está um menino cujo genótipo é XY, e, à direita, está uma menina cujo genótipo é XX.

Existem dois exemplos bastante famosos de herança ligada ao cromossomo X, na espécie humana: o daltonismo e a hemofilia A. Ambos são condições recessivas. Assim, temos as seguintes possibilidades de cruzamentos entre os parentais: Mãe portadora ($X^A X^a$) e pai não portador (X^AY). Este casal poderá ter filhos com quatro fenótipos distintos: menina portadora ($X^A X^a$), menino afetado (X^aY), menina não afetada ($X^A X^A$) e menino não afetado (X^AY). Se os pais, entretanto, forem: mãe não afetada ($X^A X^A$) e pai afetado (X^aY), os filhos poderão ser apenas de dois tipos: menina portadora ($X^A X^a$) e menino não afetado (X^AY) (Figura 23).

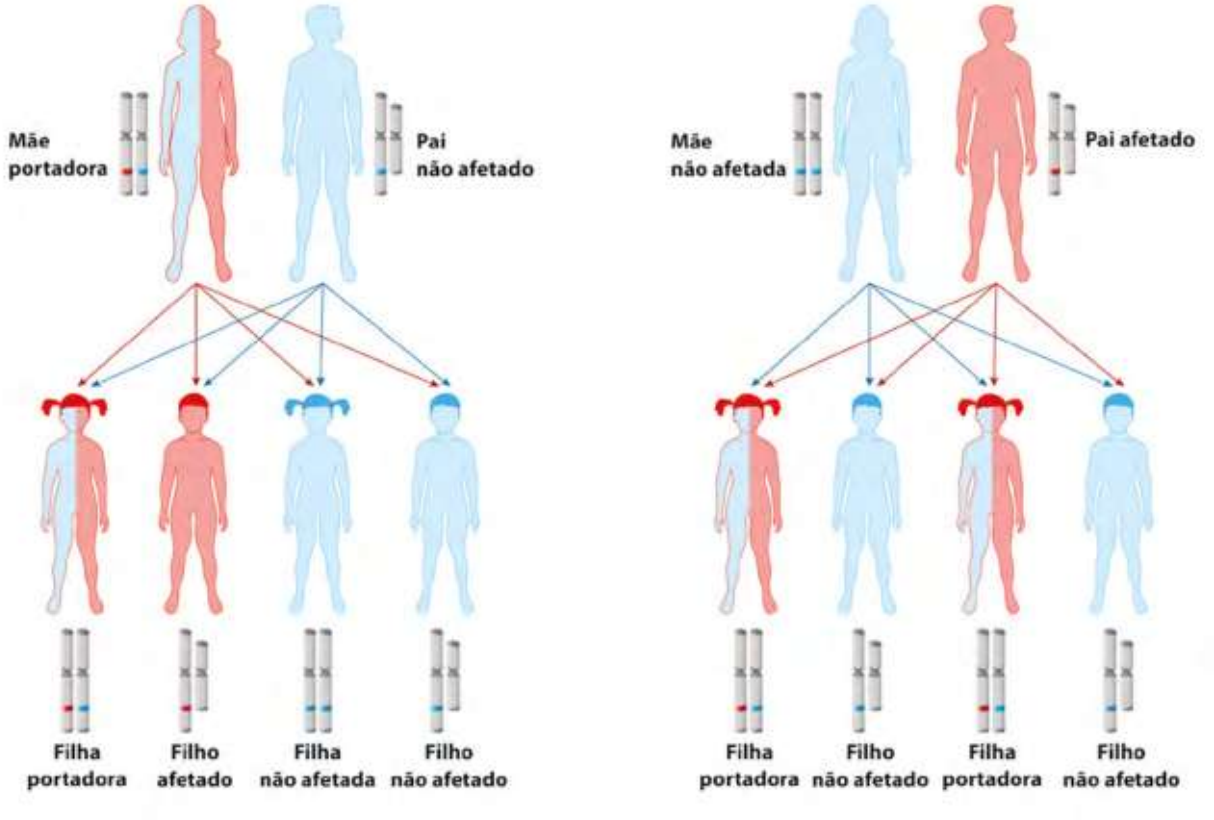


Figura 23 - Padrão de herança recessiva ligada ao X, como ocorre no daltonismo e na hemofilia tipo A

Descrição da Imagem: a figura mostra o perfil de dois casamentos, dois quais uma mulher e um homem lado a lado, cada um tem dois cromossomos sexuais que o representam com seus alelos para visão ou fator de coagulação (alelo normal em azul e vermelho portador). No casamento, à esquerda, são nomeados como Mãe portadora (XA Xa) e pai não portador (XAY).Os filhos desse casal: menina portadora (XA Xa), menino afetado (XaY), menina não afetada (XA XA) e menino não afetado (XAY). No segundo casamento, representado à direita, é nomeada uma mãe não afetada (XA XA) e o pai afetado (XaY). Assim, seus filhos são uma menina portadora (XA Xa) e um menino não afetado (XAY).

Cerca de 5% a 8% dos homens e 0,04% das mulheres apresentam incapacidade de distinguir as cores vermelha e verde (Figura 24), característica conhecida como **daltonismo**, um tipo de cegueira às cores. O termo daltonismo tem origem no nome do físico inglês John Dalton (1766-1844), que apresentava essa característica.

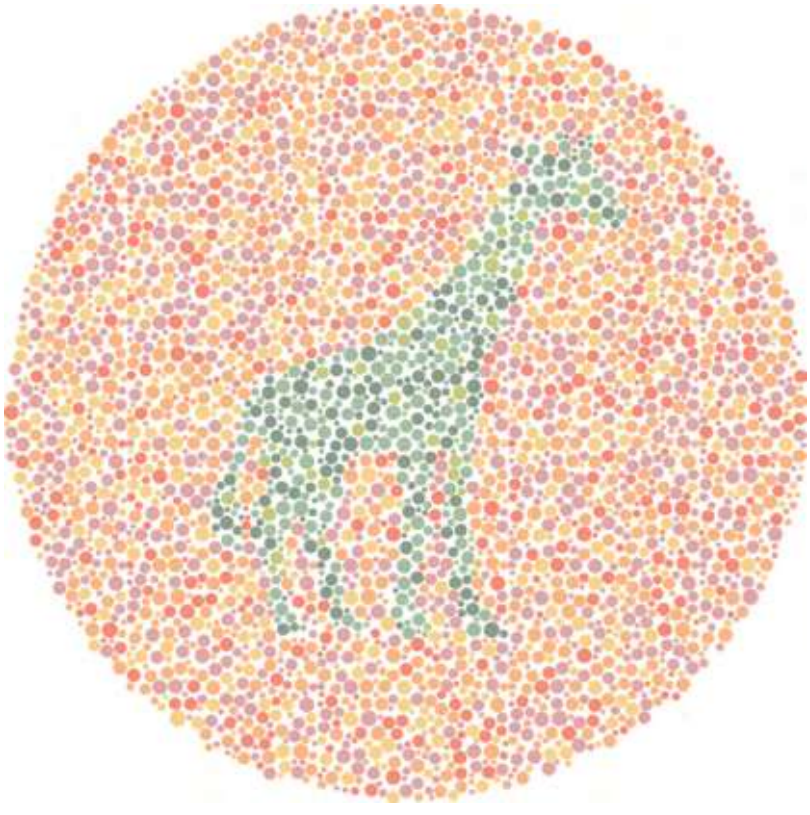


Figura 24 - Diagrama usado para identificar o tipo mais comum de daltonismo

Descrição da Imagem: a figura representa um círculo preenchido por outros círculos menores que, organizados, destacam um animal (girafa) ao centro. A girafa é composta por círculos com vários tons de verde enquanto que os círculos que a rodeiam apresentam tons que variam entre amarelo, laranja, vermelho e roxo. Para pessoas com visão normal para cores, é possível distinguir o animal no interior do círculo, enquanto que para os daltônicos, não.

O **daltonismo** é condicionado por um alelo no cromossomo X, mutante do gene responsável pela produção de um dos pigmentos visuais. Um homem hemizigótico para o alelo mutante (X^d Y) ou uma mulher homozigótica (X^d X^d) são incapazes de distinguir vermelho e verde. Uma mulher heterozigótica (X^D X^d) apresenta, em geral, visão normal, uma vez que o alelo para o daltonismo tem característica de recessivo. Se a mulher transmitir o cromossomo (X^d) portador do alelo alterado à sua filha, esta será daltônica, apenas, caso seu pai também o seja. Mulheres filhas de pai não-daltônico terão visão normal, pois receberão um alelo não mutado do pai (Quadro 5).

Se uma mulher heterozigótica (X^D X^d) transmitir o cromossomo portador do alelo para daltonismo (X^d) a um filho, ele, certamente, será daltônico, pois, como não há um segundo cromossomo X em seu genoma, esse filho apresentará apenas o alelo mutado para o gene.

Mulheres		Homens	
Genótipo	Fenótipo	Genótipo	Fenótipo
X^D X^D	Normal	X^D Y	Normal
X^D X^d	Normal portadora	X^d Y	Daltônico
X^d X^d	Daltônica		

Quadro 5 - Genótipos e fenótipos possíveis para o daltonismo

Cerca de 50% dos filhos homens de uma mulher heterozigótica (X^D X^d) para o daltonismo herdarão o cromossomo portador do alelo alterado e, portanto, serão daltônicos. Por outro lado, homens daltônicos só transmitem às suas filhas seu cromossomo X (onde o alelo "D" ou "d" se encontram); aos filhos, os pais transmitem apenas o cromossomo Y (Figura 25).

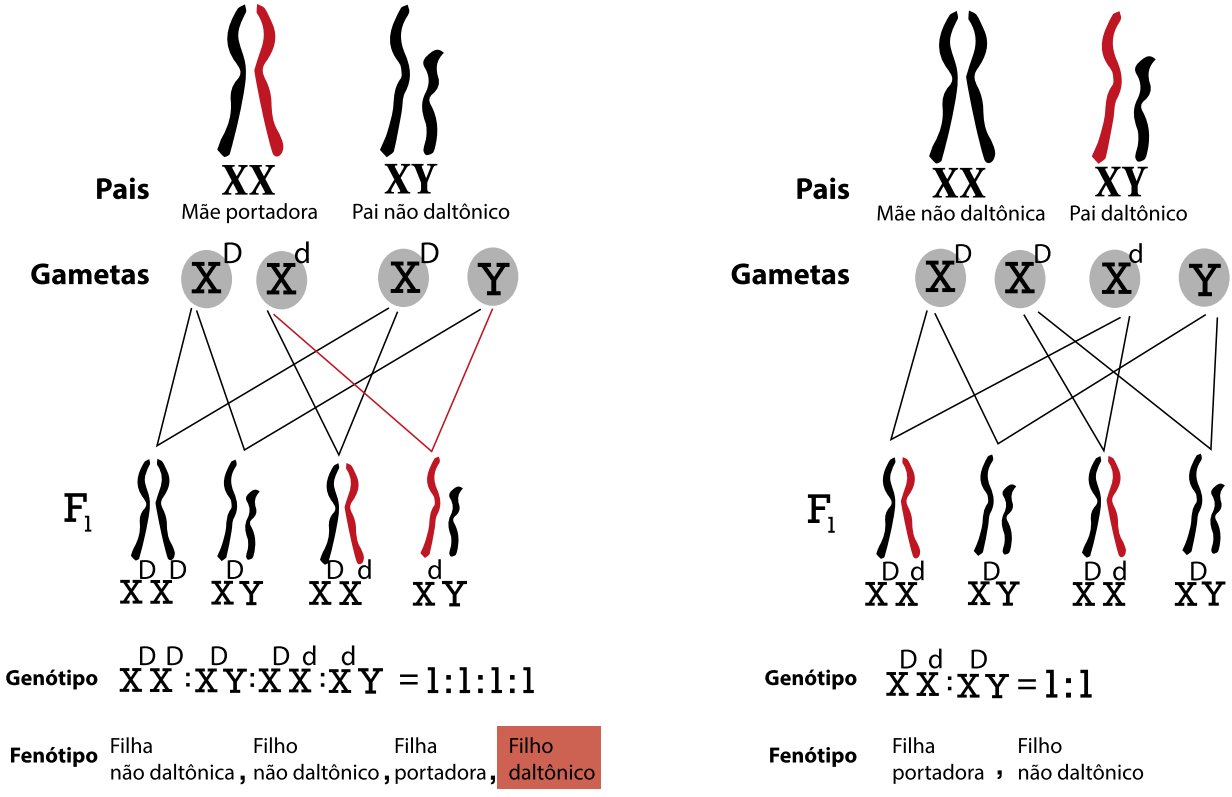


Figura 25 - Representação esquemática da herança do daltonismo (ligada ao X, recessiva) em dois tipos de casamento - à esquerda, homem normal e mulher portadora do alelo que condiciona o traço. À direita, homem daltônico e mulher portadora do alelo condicionante

Descrição da Imagem: à esquerda, está a representação esquemática dos cromossomos sexuais de dois progenitores. A mãe possui um cromossomo X normal (representado em preto) para o daltonismo e o outro cromossomo X com o gene recessivo para o daltonismo (representado em vermelho), por isso, é chamada de portadora. O pai possui um cromossomo X normal e um cromossomo Y (ambos os cromossomos representados em preto). Logo abaixo, estão representados os gametas: da mãe (X^D X^d), e do pai (X^D e Y). Abaixo dos gametas, está a combinação possível para a geração filha F1: (X^D X^D; X^D Y; X^D X^d; X^d Y). À esquerda, está a representação esquemática de uma mãe normal, não portadora de genes para o daltonismo (genótipo X^D X^D) e de um pai daltônico (genótipo X^d Y). Abaixo, estão representados os respectivos gametas e a geração filha F1, com as possíveis combinações: duas filhas portadoras (genótipo X^D X^d) e dois filhos sem daltonismo (X^D Y).

A **Hemofilia A** é uma doença hereditária, também ligada ao cromossomo X e recessiva, na qual ocorre uma falha no sistema de coagulação do sangue. O hemofílico, portanto, pode ter hemorragias abundantes mesmo com pequenos ferimentos ou pequenas lesões. Este tipo de hemofilia é causada pela deficiência no Fator VIII de coagulação, que possui o gene codificador no cromossomo X. O Fator VIII é necessário para síntese de protrombina, o que impossibilita a formação da rede de fibrina, produto final da coagulação (Figura 26).

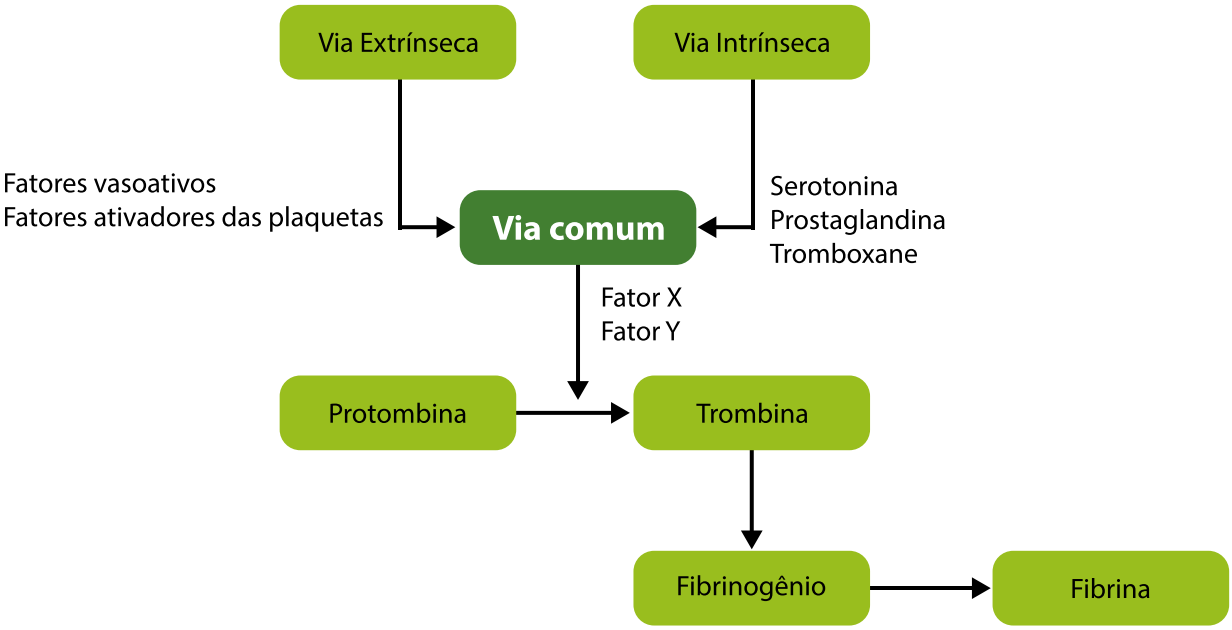


Figura 26 - Processos envolvidos na coagulação do sangue / Fonte: Carvalho e Marchi (2013).

Descrição da Imagem: representação esquemática das vias de coagulação sanguínea, com a cascata de fatores que influenciam na coagulação. Na via extrínseca, representada à esquerda, estão os fatores vasoativos e os fatores ativadores das plaquetas. À esquerda, está representada a via intrínseca, em questão a serotonina, a prostaglandina e o tromboxano. As duas vias são unidas por setas na via comum. No campo da via comum, representado por um retângulo em cor laranja, estão os fatores X e Y. Esses fatores influenciam na via da Protrombina para que se torne trombina. A trombina origina o fibrionogênio, que, por sua vez, dá origem à fibrina.

O alelo normal desse gene (H) produz fator VIII funcional e atua como dominante, condicionando fenótipo de não hemofílico, ou seja, de coagulação normal. O alelo variante (h) recessivo, condiciona a ausência do fator VIII, o que leva à hemofilia (Figura 27).



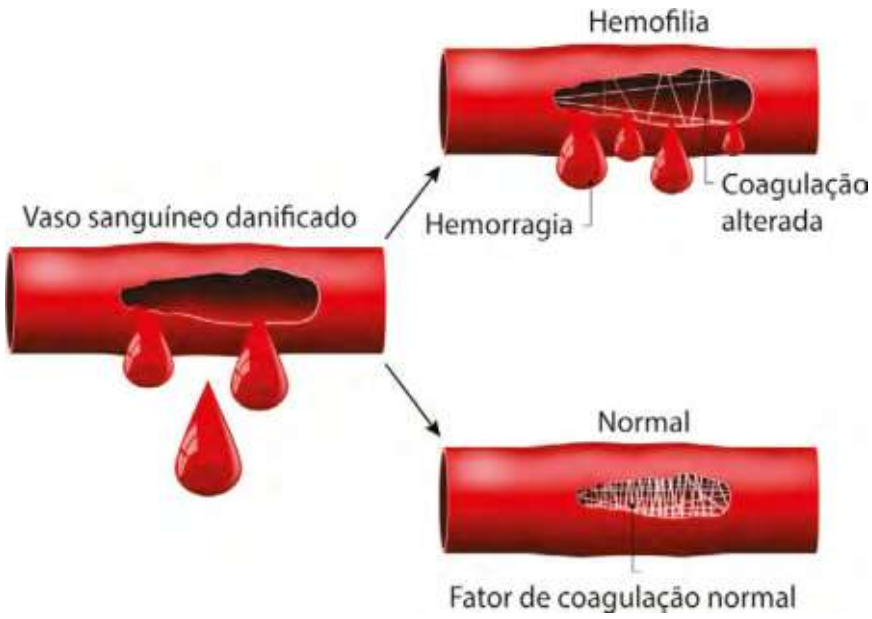


Figura 27 - Dano em um vaso sanguíneo e os fatores de coagulação no caso de um hemofílico (acima) e uma pessoa com coagulação normal

Descrição da Imagem: à esquerda, está representada uma imagem esquemática do trecho de um vaso sanguíneo danificado, com uma abertura frontal, de onde saem gotas de sangue. Á direita, ramificam-se dois outros vasos; acima, está representado um vaso sanguíneo de uma pessoa hemofílica, em que há uma desordem na coagulação, e as fibras não se formam, de modo que o sangramento não cessa. Abaixo, ainda à direita, está um vaso sanguíneo com coagulação normal, em que as fibras se formam na abertura, estancando, assim, o sangramento.

Desse modo, homens de genótipo hemizigótico recessivo (X^hY) e mulheres de genótipo homozigótico recessivo ($X^h X^h$) são hemofílicos, enquanto homens de genótipo hemizigótico dominante ($X^H Y$) e mulheres homozigóticas dominantes (X^HX^H) ou portadoras (X^HX^h) possuem coagulação normal. A transmissão hereditária da hemofilia (Figura 28) segue o mesmo padrão do daltonismo, o padrão típico de herança ligada ao cromossomo X.



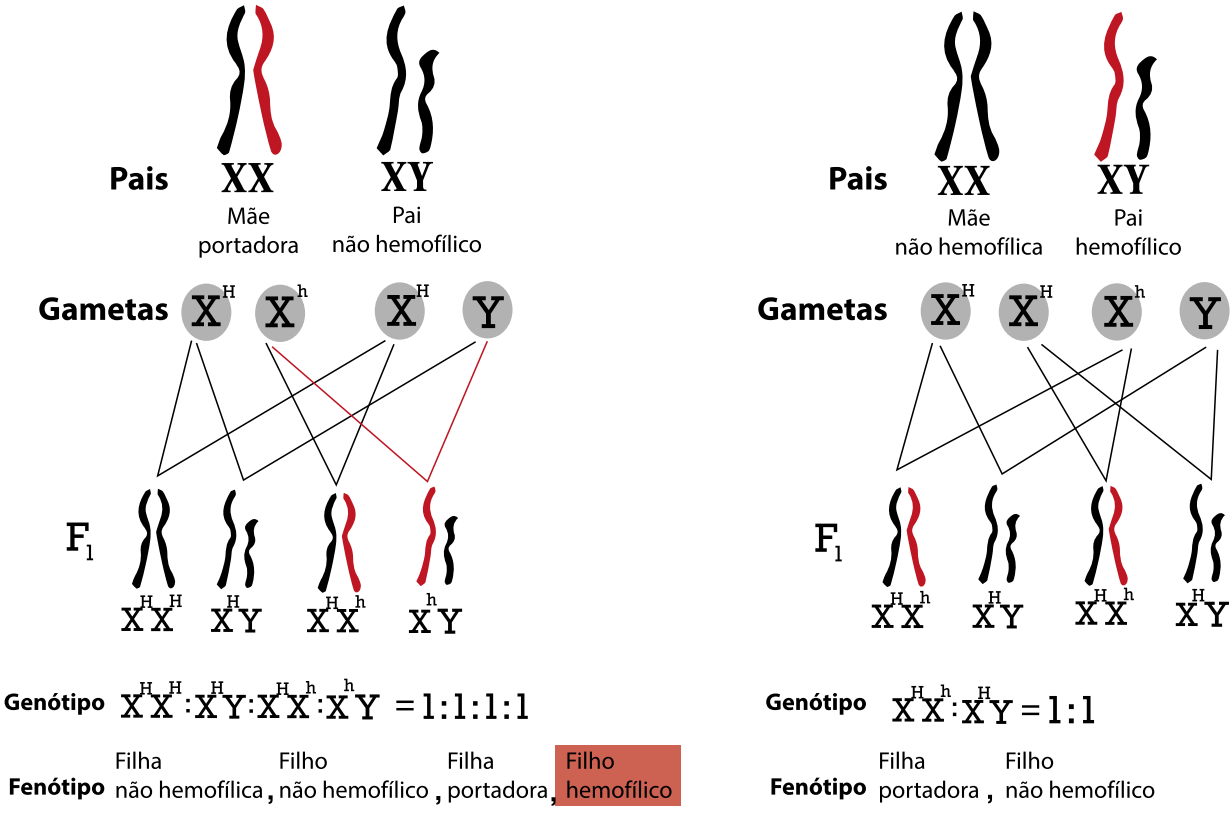


Figura 28 - Representação esquemática da herança da hemofilia (ligada ao X, recessiva) em dois tipos de casamento - à esquerda, homem normal e mulher portadora do alelo que condiciona o traço; à direita, homem hemofílico e mulher portadora do alelo condicionante

Descrição da Imagem: à esquerda está a representação esquemática dos cromossomos sexuais de dois progenitores. A mãe possui um cromossomo X normal (representado em preto) para a hemofilia e o outro cromossomo X com o gene recessivo para a hemofilia (representado em vermelho), por isso é chamada de portadora. O pai possui um cromossomo X normal e um cromossomo Y (ambos os cromossomos representados em preto). Logo abaixo estão representados os gametas: da mãe (X^H X^h) e do pai (X^H e Y). Abaixo dos gametas, está a combinação possível para a geração filha F1: (X^H X^H; X^H Y; X^H X^h; X^h Y). À esquerda, está a representação esquemática de uma mãe normal, não portadora de genes para a hemofilia (genótipo X^H X^H) e de um pai hemofílico (genótipo X^h Y). Abaixo, estão representados os respectivos gametas e a geração filha F1, com as possíveis combinações: duas filhas portadoras (genótipo X^H X^h) e dois filhos sem hemofilia (X^H Y).

Os portadores de hemofilia A, atualmente, recebem tratamento com o Fator VIII, produzido por engenharia genética. Antes deste desenvolvimento científico, o fator de coagulação era extraído do plasma sanguíneo de doadores.

Hemofilia, a doença da realeza

A hemofilia esteve presente entre os membros da família real britânica por gerações e foi passada adiante para outras famílias dinásticas da Europa. Mas como a "doença real" passou da rainha Vitória do Reino Unido para os seus descendentes? Muitos de seus descendentes do sexo masculino desenvolveram a hemofilia. Descubra mais sobre a hemofilia na família real britânica, em nosso Podcast - Roda de Conversa.



A **Distrofia Muscular de Duchenne** também é condicionada por um alelo mutante recessivo, localizado no cromossomo X. Nesta doença, há a degeneração e a atrofia dos músculos esqueléticos. O alelo normal do gene para a distrofia de Duchenne é responsável pela produção de uma proteína chamada distrofina, presente nas células musculares (PARVANEH et al., 2014). A distrofia de Duchenne ocorre, quase que exclusivamente, em meninos, com incidência de 1 caso a cada 3500 nascimentos. O menino afetado pela doença começa a apresentar os sintomas da distrofia entre 2 e 6 anos. O quadro vai se agravando, conforme a criança envelhece e, por volta dos 12 anos, o paciente já perdeu a capacidade de andar. Raramente os pacientes com essa condição sobrevivem além da adolescência. Como os doentes não se reproduzem, pois morrem antes de atingir a maturidade, não há mulheres homozigóticas. Isso porque o cromossomo X que as mulheres recebem do pai terá sempre o alelo normal do gene.

Até agora, estudamos os genes e seus alelos como codificantes de uma proteína (e suas variantes). Entretanto o que ocorre na prática, e que se descobriu recentemente, é que cada gene, geralmente, possui informações para a produção de várias proteínas. Além disso, sabe-se também, que, muitas vezes, ocorrem mecanismos de regulação da expressão gênica, tais como o *Imprinting* genômico.

O **Imprinting genômico** é um mecanismo de regulação da expressão gênica que permite a expressão de apenas um dos alelos parentais, gerando uma expressão monoalélica (COUTO *et al.*, 2014). Ou seja, a expressão diferencial do material genético depende de qual dos progenitores veio o alelo. Para a maioria dos autossômicos, ambos alelos maternos e paternos são expressos. Entretanto, em alguns casos, a expressão é possível apenas de um alelo. Por exemplo, a expressão do gene para o fator de crescimento semelhante à insulina é, normalmente, expressa apenas do alelo paterno (BENNETT *et al.*, 2008).

Título: Decisões Extremas
Ano: 2010
Sinopse: o casal John (Brendan Fraser) e Aileen (Keri Russell) tem dois filhos com a doença de Pompe, uma anomalia genética que mata a criança acometida antes do seu décimo aniversário. John, então, decide entrar em contato com Robert Stonehill (Harrison Ford), um pesquisador, em Nebraska, que fez uma pesquisa inovadora para um tratamento enzimático.



Outra possibilidade interessante referente à expressão gênica é a **herança multifatorial**. Nesta herança, também chamada de **complexa**, ou poligênica, há uma combinação de fatores ambientais e mutações em múltiplos genes para a ocorrência de determinada condição genética. Podemos citar como exemplo de herança multifatorial: Alzheimer, más formações congênitas, cardiopatias congênitas, alguns tipos de câncer, Diabetes mellitus, hipertensão arterial e obesidade. Desse modo, fatores genéticos predisponentes, incluindo histórico familiar e parâmetros bioquímicos e moleculares (colesterol elevado, por exemplo), podem auxiliar na identificação de indivíduos em risco, que podem se beneficiar de medidas preventivas (BENNETT *et al.*, 2008).

Além dos padrões de herança genética, podem ocorrer, ainda, **erros inatos do metabolismo** (EIM). Os EIM são um grupo bastante heterogêneo de doenças genéticas caracterizadas por algum tipo de **alteração enzimática**, que determina um bloqueio de uma via metabólica (BRITO-SILVA; OLIVEIRA; SANTANA-DA-SILVA, 2012). As enzimas são tipos especiais de proteínas que catalisam reações em nosso corpo, ou seja, participam e aceleram muitas reações em nosso metabolismo.

Dependendo do tipo de EIM, os sintomas já podem aparecer nos primeiros dias de vida, enquanto outros podem aparecer nos primeiros anos. Os erros inatos do metabolismo podem ser subdivididos em três grupos:

- Grupo I: Doenças de pequenas moléculas (podendo cursar com acúmulo ou deficiência) Ex.: Homocistinúria e Galactosemia.
- Grupo II: Doenças de moléculas complexas (podendo cursar com acúmulo, deficiência ou alteração no tráfego celular). Ex.: Amninoacidopatias e Acidúrias orgânicas.
- Grupo III: Doenças por defeito de energia. Ex.: Doenças mitocondriais.

A **Galactosemia** está classificada dentro do Grupo I dos EIM e apresenta herança autossômica recessiva. Geralmente, os pais são portadores assintomáticos. Nessa condição clínica, a enzima galactose, que é responsável por quebrar um açúcar chamado galactose, não é produzida. A galactose é um açúcar que está presente em leite e derivados, incluindo o leite materno. O tratamento mais comum para as EIM são as Terapias de Reposição Enzimática. Além disso, o teste do pezinho é fundamental para a triagem e a identificação de muitos casos de EIM.

Como você pode perceber, ao longo desta unidade, existem várias condições genéticas que interferem no padrão alimentar de seus portadores. Desse modo, reconhecer e diferenciar essas condições é fundamental para que você se torne um(a) nutricionista de sucesso.



Observe o mapa a seguir e revise todo o conteúdo que estudamos nesta unidade. Bons estudos!



MAPA MENTAL

1. Quando uma pessoa não albina toma sol, isso pode aumentar a quantidade de pigmento em sua pele. Isso porque a herança da cor da pele em seres humanos é determinada por, pelo menos, dois pares de alelos conhecidos, cada um deles localizados em diferentes pares de cromossomos homólogos. Sabendo disso, suponha que a herança da cor da pele em humanos seja, de fato, determinada por dois pares de alelos não situados no mesmo cromossomo. Assim, determine a probabilidade de um casal cujo pai tem pele média (filho de mãe branca) e a mãe tem pele clara (mas não branca), terem um filho homem e de pele branca.

   a) ½.
   b) 1/4.
   c) 1/8.
   d) 1/16.
   e) 1/32.

2. Considerando determinada característica não relacionada ao sexo, dois indivíduos, uma mulher com genótipo AaBb e um homem com genótipo aabb se casaram e tiveram descendentes em determinada proporção genotípica:

   AaBb: 10%

   aabb: 10%

   Aabb: 40%

   aaBb: 40

   Sabendo disso e considerando as proporções clássicas mendelianas, é possível perceber que os genes A e B em questão:

   a) Constituem um caso de interação gênica.
   b) Seguem as leis mendelianas.
   c) São um caso de epistasia.
   d) São pleiotrópicos.
   e) Estão em um mesmo braço do cromossomo.

3. Sabendo que quatro genes, A, B, C e D estão localizados no mesmo cromossomo, apresentam as frequências de recombinação: A-B: 23%; A-C: 50%; A-D: 10%; B-C: 27%; C-D: 40%, determine a sequência mais provável de encontrar esses genes no cromossomo em que eles se encontram.

   a) ABCD.
   b) ADBC.
   c) ACDB.
   d) ABDC.
   e) ADCB.

4. Chamamos de linkage os casos em que dois ou mais genes estudados se situam em um mesmo braço ou mesma porção cromossômica. Nos casos de linkage, é possível calcular a distância entre dois genes (sempre estudados em pares) a partir da taxa de recombinação percebida entre eles. Sendo assim, admita que a distância entre dois *loci* gênicos seja de 32 morganídeos. Assim, pode-se dizer que a taxa de recombinação entre eles é:

   a) 8%.
   b) 16%.
   c) 32%.
   d) 64%.
   e) 25%.

7 Desenvolvimento Humano: dos Gametas à Reprodução

Dra. Eloiza Muniz Capparros

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, você terá a oportunidade de conhecer melhor a reprodução em nossa espécie. Estudará, desde a formação dos gametas (espermatozoides e ovócitos) até a fecundação. Para isso, vamos nos aprofundar, inicialmente, na gametogênese, com ênfase nas semelhanças e diferenças que existem entre os processos de ovogênese e espermatogênese. Depois, conhecerá melhor os sistemas reprodutores masculino e feminino para, então, estudar a fertilização do ovócito secundário (ovócito II) por um espermatozoide, que ocorre na reprodução.

De onde vêm os bebês? De onde você veio? Você tem filhos? Já acompanhou uma gestação de perto? Estas são algumas questões curiosas a respeito do que chamamos de **Reprodução humana**.

Vamos refletir melhor sobre a primeira pergunta, a respeito da origem dos bebês. É possível que a sua resposta a essa pergunta envolva algo relacionado à fecundação do óvulo (na verdade, ovócito secundário, como veremos adiante) de sua mãe biológica pelo espermatozoide de seu pai biológico. De fato, este foi o momento em que foi formada a célula primordial, que pode ser chamada de zigoto, ou célula-ovo. Entretanto, para compreender melhor a formação da célula-ovo e a origem do indivíduo, precisam estar claros os processos anteriores à fecundação, como a formação dos gametas (espermatozoide, produzido pelo pai e ovócito II, produzido pela mãe). A esse processo de formação de gametas (espermatozoides e ovócitos) chamamos **gametogênese,** estudá-la será o nosso principal objetivo neste momento.

Antes de iniciarmos os conceitos propriamente ditos, discutiremos um pouco melhor acerca da importância da **reprodução sexuada** para a nossa espécie. Para isso, confira, no Quadro 1, uma comparação entre as reproduções assexuada e sexuada.

	Assexuada	Sexuada
Presença de gametas	ausente	presente
Custo energético	baixo	alto
Variabilidade genética		grande
Número de indivíduos descendentes	muitos	poucos
Velocidade	rápida	lenta
Capacidade de adaptação ao meio	pequena	grande
Semelhança entre os indivíduos	clones	indivíduos diferentes

Quadro 1- Comparação entre as reproduções assexuadas (como ocorrem em bactérias) e sexuadas (seres humanos) Fonte: a autora.

Agora, a partir dos seus conhecimentos e dos dados que constam do Quadro 1, organize e complete o quadro seguinte (Quadro 2), que aponta vantagens e desvantagens da reprodução sexuada, reprodução da espécie humana.

Vantagens	Desvantagens

Quadro 2 - vantagens e desvantagens da reprodução sexuada / Fonte: a autora.

Agora que você preencheu seu quadro, observe a sugestão de preenchimento a seguir e compare com as suas respostas. Lembre-se de que esta é apenas uma sugestão de preenchimento. O que você observou em comum? E o que você respondeu diferente?

Para que você não se sinta perdido, apresentarei uma opção de preenchimento:

Vantagens	Desvantagens
variabilidade genética	lenta
maior capacidade de adaptação ao meio	energeticamente custosa
indivíduos diferentes	pequeno número de descendentes

Ao preencher o seu quadro, você pode perceber que a reprodução sexuada é bastante vantajosa em alguns aspectos, como a variabilidade genética. Entretanto, é bastante custosa, energeticamente falando. Isso porque a reprodução sexuada sempre envolve a formação e o encontro de gametas. Nestes casos, o gameta masculino encontra o feminino e os núcleos se fundem para formar o zigoto. Em seres humanos, tanto a fecundação quanto o desenvolvimento são internos. Além disso, dizemos, também, que o desenvolvimento humano é sempre direto (sem metamorfoses, como ocorre em outras espécies animais.

Agora, a partir de suas próprias conclusões, elenque argumentos para ressaltar a importância da reprodução sexuada para nós, seres humanos.

DIÁRIO DE BORDO

Como você pode perceber, a **gametogênese** (ou a formação de gametas, que são as células sexuais de um indivíduo) difere entre os sexos. Aqui, falaremos da gametogênese humana, então, podemos chamar

a formação de células reprodutivas nos homens de **espermatogênese**, enquanto que, nas mulheres, ocorre a **ovogênese** (Figura 1). Vamos, então, entender os principais eventos que ocorrem nesses dois processos, destacando as semelhanças e, também, as diferenças.

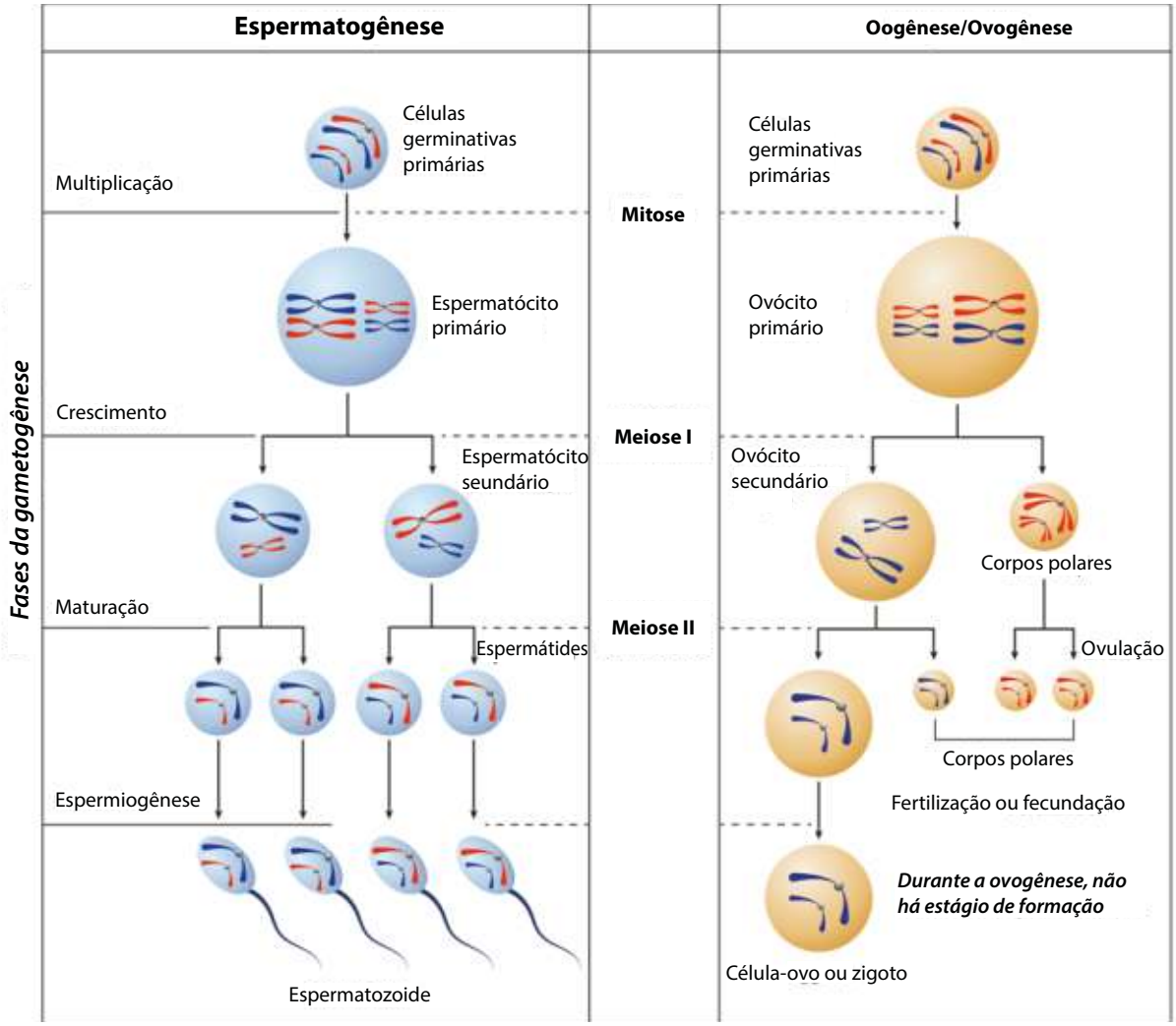


Figura 1 - Etapas da espermatogênese (à esquerda) e da ovogênese (à direita)

Descrição da Imagem: a figura mostra dois tipos de gametogênese: a espermatogênese à esquerda, onde as células estão representadas como círculos azuis, e a ovogênese, à direita, onde as células estão representadas como bolas amarelas. Os dois tipos de cromossomos (vermelho e azul) presentes dentro de cada célula são representados por barras com a porção central mais afilada em que mostra uma porção circular que representa o centrômero. As setas representam a passagem de uma fase da gametogênese para a outra. De cima para baixo e nos dois processos, temos uma primeira fase da gametogênese cuja célula apresenta dois cromossomos vermelhos e dois azuis, e são chamados de células germinativas primárias. Numa segunda fase, essa mesma célula apresenta seu material genético duplicado, de modo que aparecem 2 cromossomos homólogos vermelhos e dois azuis, chamados espermatócito primário e ovócito primário. Na fase seguinte, na gametogênese, ocorre a primeira divisão celular, a I divisão da meiose, onde cada cromossomo homólogo de uma cor vai para uma célula na espermatogênese, enquanto que, na ovogênese, os azuis vão para uma célula, e os vermelhos para o corpo polar. Agora, são duas células na espermatogênese, chamadas de espermatócito secundário e, na ovogênese, ovócito secundário. Na fase seguinte, da espermatogênese, após ocorrer uma segunda divisão meiótica, cada célula se tornou duas células, com um cromossomo azul e um vermelho cada. Em seguida, ocorre a maturação, e cada célula dessa torna-se um espermatozoide (quatro no total) representado por uma figura ovalada, com cauda, na cor azul. Na ovogênese, a primeira divisão meiótica deu origem a uma célula (com os cromossomos na cor azul) e um corpo polar. Após a segunda divisão celular, a célula que sofreu divisão dá origem a uma outra célula e outro corpo polar, totalizando, ao final, uma célula e três corpos polares. A única célula originada na meiose é a célula ovo.

A **Espermatogênese**, que é a formação de gametas masculinos (espermatozoides), pode ser dividida em quatro fases: multiplicação, crescimento, maturação e espermiogênese (CATALA, 2003).

- Fase de multiplicação

Nos homens, a formação dos testículos ocorre, aproximadamente, na sétima semana do desenvolvimento embrionário. Durante o período fetal, as células germinativas primordiais (também chamadas gonócitos) passam por sucessivas mitoses, dando origem às espermatogônias. A esta fase damos o nome de período germinativo, período de proliferação ou, ainda, fase de multiplicação (Figuras 1 e 2).

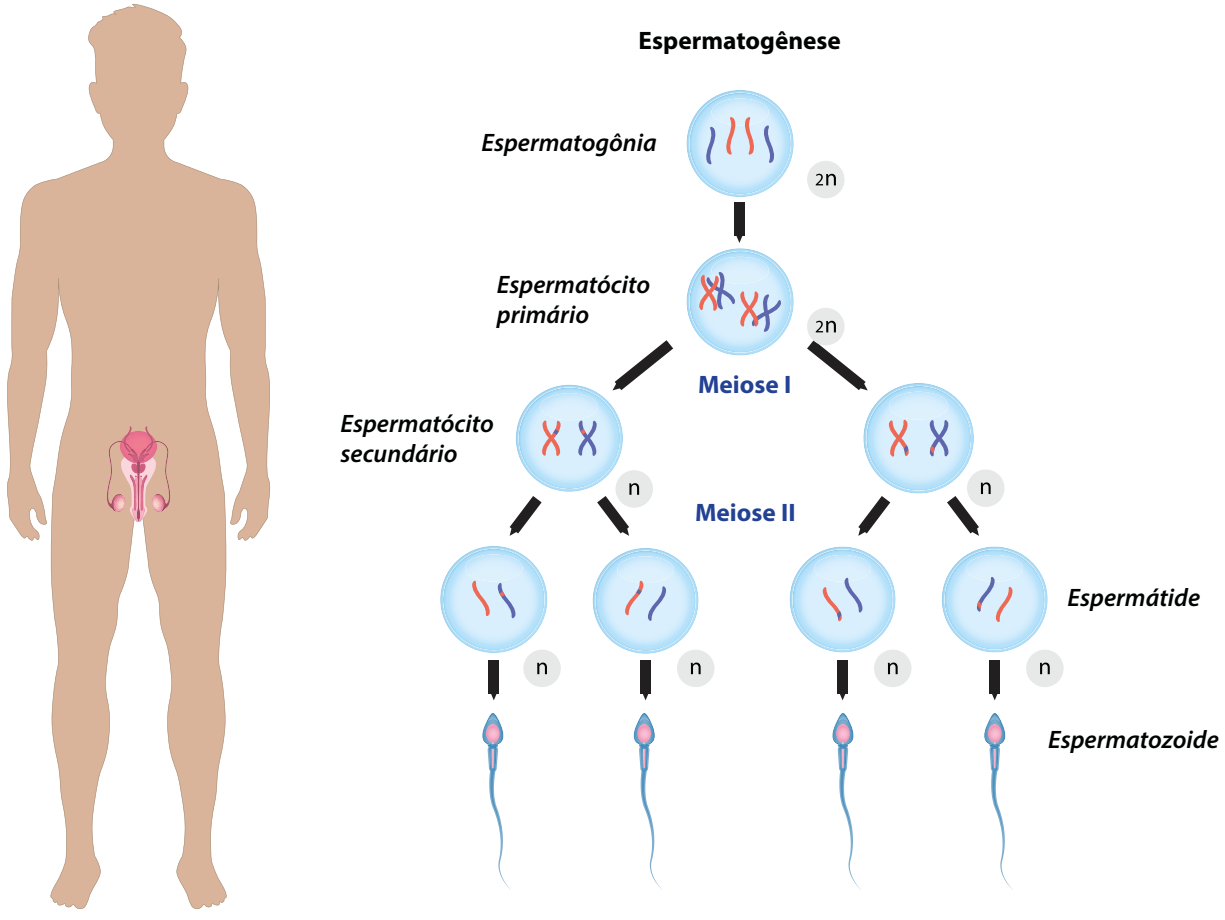


Figura 2 - Espermatogênese

Descrição da Imagem: à esquerda: desenho de um homem, com ênfase em seu sistema reprodutor; à direita: etapas da espermatogênese, em que uma célula (2n), representada por um círculo azul, dá origem a quatro espermatozoides (n). A espermatogônia sofre mitose e origina o espermatócito primário, que entra em meiose e, ao final da Meiose I forma o espermatócito secundário. O espermatócito secundário termina a Meiose II e origina as espermátides, as quais passarão pela etapa de maturação e formarão os espermatozoides.

Após o parto do menino, devido à ausência de HCG (gonadotrofina coriônica, hormônio produzido pela placenta), a proliferação das espermatogônias é muito lenta. Esta fase se estende até a chegada da puberdade.

Você já conhece a **Microscopia digital Atlas** da UniCesumar? É um recurso constituído por numerosas lâminas de material biológico de diferentes áreas de conhecimento da microscopia, incluindo a histologia. Convido você a explorar este recurso e conhecer um corte histológico testículo que evidencia os túbulos seminíferos seccionados em diversas posições e as células que o compõem, incluindo as **células espermatogênicas**. Dê um Zoom na imagem e permita essa experiência. **Para acessar, use seu leitor de QR Code.**

- Fase de crescimento

Durante a puberdade, entre os 10 a aproximadamente 13 ou 14 anos, com o aumento na produção dos hormônios gonadotróficos (LH e FSH), ocorre a diferenciação das espermatogônias. Essas células aumentam sua atividade metabólica, produzindo e armazenando grande quantidade de nutrientes orgânicos. Esses compostos formam o que chamamos de vitelo (que será bastante importante nas próximas unidades, quando estudarmos o desenvolvimento embrionário). Após o período de crescimento, a espermatogônia passa então a ser chamada de espermatócito I (primário) (MOORE, 2008).

O FSH é um hormônio hipofisário que estimula a produção de gametas tanto na gametogênese feminina quanto na masculina. Durante a puberdade, graças às mudanças na expressão dos genes, esse hormônio passa a ser secretado e, então, a estimular a formação dos ovócitos e dos espermatozoides.
(T. W. Sadler)

- Fase de maturação

Nessa fase, os espermatócitos I recém-diferenciados entram em meiose. Um espermatócito I, ao final da meiose I (caso julgue necessário, retorne e reveja a Meiose, como estudamos na Unidade 2), origina dois espermatócitos II. Cada espermatócito II, por sua vez, continua a meiose (agora meiose II) e dá origem a duas espermátides, ou seja, ao final deste processo, são formadas quatro espermátides. Essas espermátides, então, passarão por um processo de especialização celular, também chamado espermiogênese (MOORE, 2008).

Atenção!
Não confunda espermatogênese com espermiogênese. A espermiogênese é apenas a fase final da espermatogênese.

- Espermiogênese

Aqui, não ocorrem mais divisões celulares. As espermátides formadas na fase de maturação sofrem um processo de diferenciação (ou especialização) celular, passando à forma de espermatozoides (Figura 3).

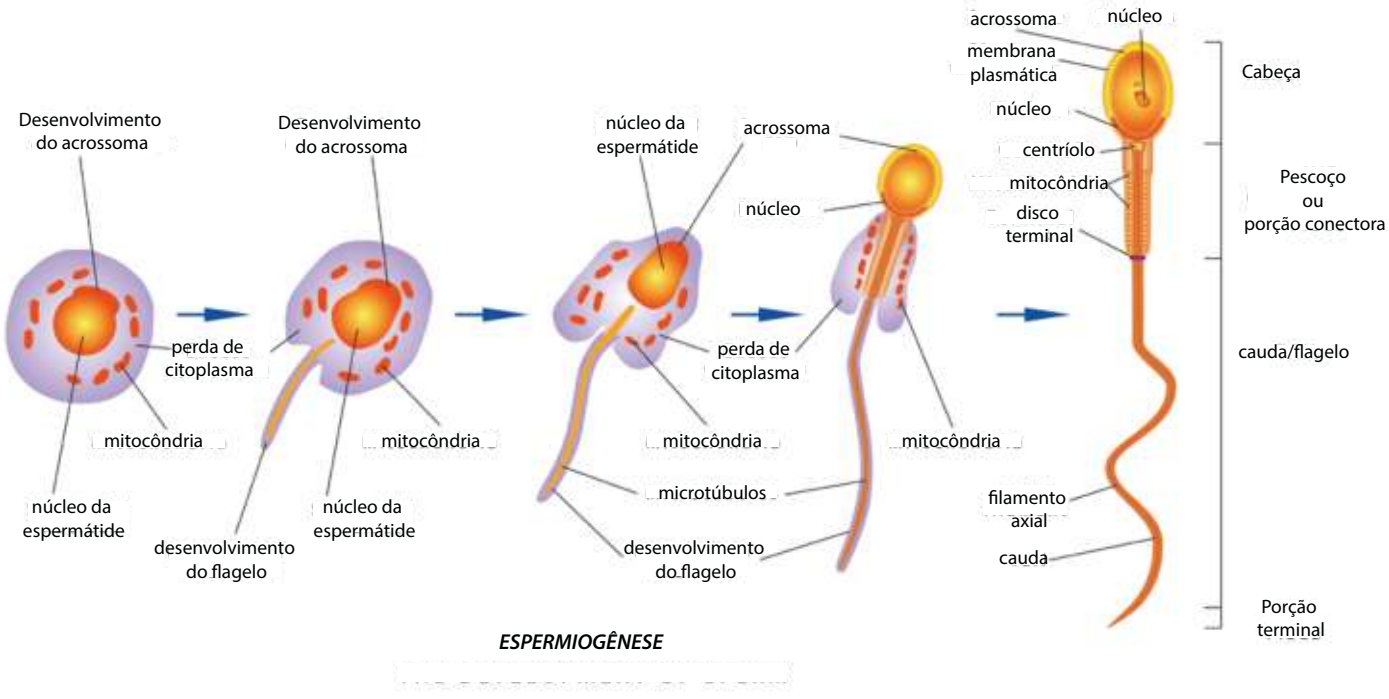


Figura 3 - Espermiogênese - espermátide perde citoplasma, multiplicação e concentração das mitocôndrias região do pescoço; o flagelo se forma a partir dos microtúbulos; espermatozoide composto por três regiões: cabeça, pescoço e cauda (flagelo)

Descrição da Imagem: a figura mostra uma sequência de modificações (representadas por setas azuis) pelo qual uma célula (espermátide) passa e, após sofrer sucessivas modificações, torna-se um espermatozoide. A espermátide é representada por uma esfera com seu interior colorido em lilás, que representa o citoplasma, com uma bola menor alaranjada, representando o núcleo, e com pequenos fragmentos alaranjados que representam as mitocôndrias, Inicialmente, é uma célula arredondada, com grande quantidade de citoplasma e sem flagelo. Nas etapas que se seguem, um flagelo vai se desenvolvendo à medida que o citoplasma vai diminuindo. O espermatozoide formado ao final da sequência tem uma cabeça com acrossoma, um pescoço (em que se concentram as mitocôndrias) e uma cauda, o flagelo.

Para que esse processo ocorra, algumas organelas celulares entram em ação (ALBERTS, 2002):

- Inicialmente, os lisossomos atuam na redução do volume citoplasmático, por meio de exocitoses.
- O complexo de Golgi, por sua vez, produz e secreta o acrossoma (o "capacete" dos espermatozoides). No acrossoma, está presente a enzima hialuronidase, que, como você verá adiante, digere as camadas mais externas do ovócito II, na fecundação.
- Enquanto isso, os centríolos se alongam e dão origem ao flagelo do espermatozoide.

Você sabia?
Os espermatozoides são as únicas células flageladas da nossa espécie. Ou seja, se você é uma mulher, você não produz células flageladas em seu organismo.

- As mitocôndrias, por sua vez, multiplicam-se e se concentram na peça intermediária (situada entre a cabeça e a cauda do espermatozoide). Lembre-se de que os espermatozoides são células muito ativas e, para que sua natação seja efetiva, ocorre um grande gasto energético, proporcionado pela respiração celular nas mitocôndrias (ALBERTS *et al.*, 2002).

Depois de todas estas etapas, então, os espermatozoides estão prontos para a fecundação.

O que você acha de visualizar um espermatozoide vivo em uma lâmina digital?
O recurso **Microscopia digital Atlas** da UniCesumar, como você já sabe, contém numerosas lâminas de material biológico das diferentes áreas de conhecimento da microscopia, incluindo lâminas vivas. Convido você a explorar mais este recurso, assistindo ao vídeo **Espermatozoides**, para aprofundar seus conhecimentos. Não deixe de ler a descrição do vídeo, lá você encontra muitas curiosidades sobre o assunto. Vamos lá?
Para acessar, use seu leitor de QR Code.

Nas mulheres, a gametogênese é chamada de **ovogênese**, ovulogênese ou oogênese (Figura 4). Independentemente da nomenclatura, este é o processo de formação de gametas femininos, os ovócitos II,

que inicia ainda no desenvolvimento embrionário e é retomado na puberdade, sob a influência dos hormônios sexuais (LH, FSH, progesterona e estrógeno) (DUMM, 2006).

Assim como ocorre na espermatogênese, aqui, também, podemos observar as seguintes fases, ou períodos, de desenvolvimento: multiplicação, crescimento e maturação.

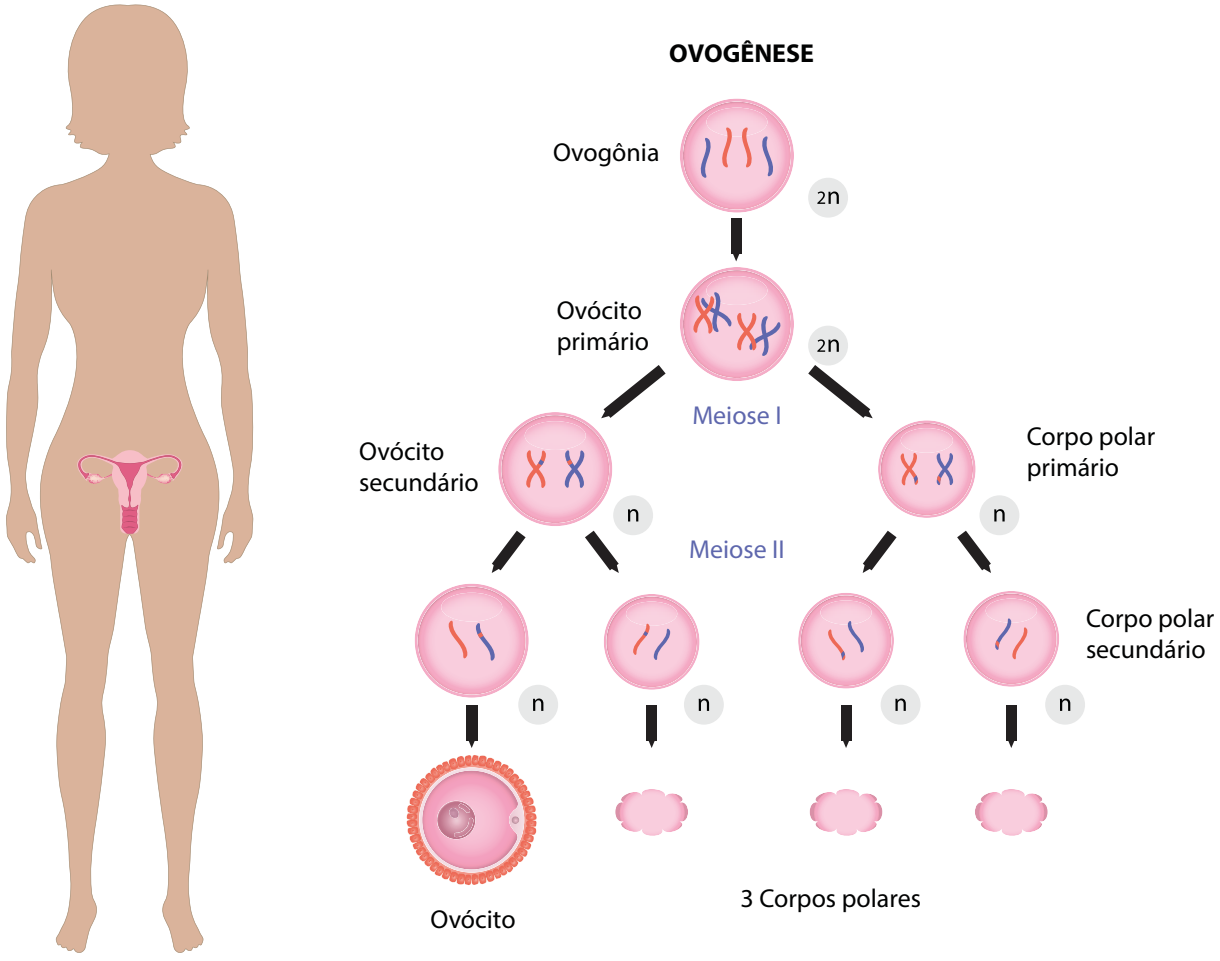


Figura 4 - Ovogênese

Descrição da Imagem: à esquerda: desenho da silhueta de uma mulher de pele clara, com ênfase em seu sistema reprodutor. À direita: etapas da ovogênese, em que uma célula (2n), representada por meio de um círculo rosa com cromossomos azuis e vermelhos no citoplasma, dá origem a um ovócito secundário (n) e três corpos polares. A ovogônia sofre mitose e origina o ovócito primário, que entra em meiose e, ao final da Meiose I, forma o ovócito secundário e o corpo polar primário. O ovócito secundário estaciona em Meiose II, mas a outra célula, além do corpo polar primário, dará origem aos corpos polares, que se degeneram.

- Fase de multiplicação

Também chamada período de proliferação, ou germinativo, esta etapa ocorre durante o primeiro trimestre do desenvolvimento embrionário. Nessa fase, as células germinativas primordiais se diferenciam em ovogônias que, por sua vez, sofrem sucessivas mitoses e, assim, aumentam em quantidade (MOORE, 2008).

- Fase de crescimento

Durante o segundo trimestre do desenvolvimento embrionário, as ovogônias originadas da fase de multiplicação aumentam sua atividade metabólica. Neste processo, essas células produzem e armazenam grande quantidade de compostos orgânicos, que formam o vitelo. Após o período de crescimento, a ovogônia passa a ser chamada de ovócito I (primário). Esse ovócito I entra na meiose I e pausa na prófase I (Diplóteno). Neste estágio, passa a ser chamado folículo. As mulheres já nascem com todos os seus folículos formados, ou seja, as fases de multiplicação e de crescimento são, exclusivamente, embrionárias nas mulheres (SADLER, 2005).

- Fase de maturação

Durante a infância, a ausência de hormônios gonadotróficos (LH e FSH), o desenvolvimento dos ovócitos fica pausado. Na puberdade, em cada ciclo menstrual, um folículo retoma a meiose I, influenciado pela ação do FSH (hormônio folículo estimulante). Cada folículo que retomou a meiose, originará um ovócito II e um corpúsculo polar (que será degenerado).

O ovócito II entra na meiose II, quando pausa novamente, na metáfase. Essa é a fase em que ocorre a ovulação. Isso significa dizer, portanto, que os gametas femininos não são óvulos, mas sim ovócitos II. A meiose II só é retomada quando e se ocorrer a fecundação desse ovócito II liberado por um espermatozoide. Este processo se repete a cada ciclo de ovulação, até que a ovogênese seja interrompida na menopausa (ROHEN, 2005).



O que você acha de visualizar um espermatozoide vivo em uma lâmina digital?
O recurso **Microscopia digital Atlas** da UniCesumar, como você já sabe, contém numerosas lâminas de material biológico das diferentes áreas de conhecimento da microscopia, incluindo lâminas vivas. Convido você a explorar mais este recurso observando a imagem em alta resolução da microscopia de um **Ovário** para aprofundar seus conhecimentos. Não deixe de ler a descrição do vídeo, lá você encontra muitas curiosidades sobre o assunto. Vamos lá?
Para acessar, use seu leitor de QR Code.

Até agora, vimos a formação dos gametas em seres humanos. Entretanto, para que um zigoto se forme, é preciso que ocorra o que chamamos de reprodução, ou fertilização. Neste processo, o espermatozoide se encontra com o ovócito secundário para, então, dar o pontapé inicial no processo de desenvolvimento embriológico (DUMM, 2006). Entretanto, antes de falar de desenvolvimento, precisamos

entender um pouco melhor o funcionamento dos sistemas reprodutores feminino e masculino para, então, chegarmos à reprodução propriamente dita.

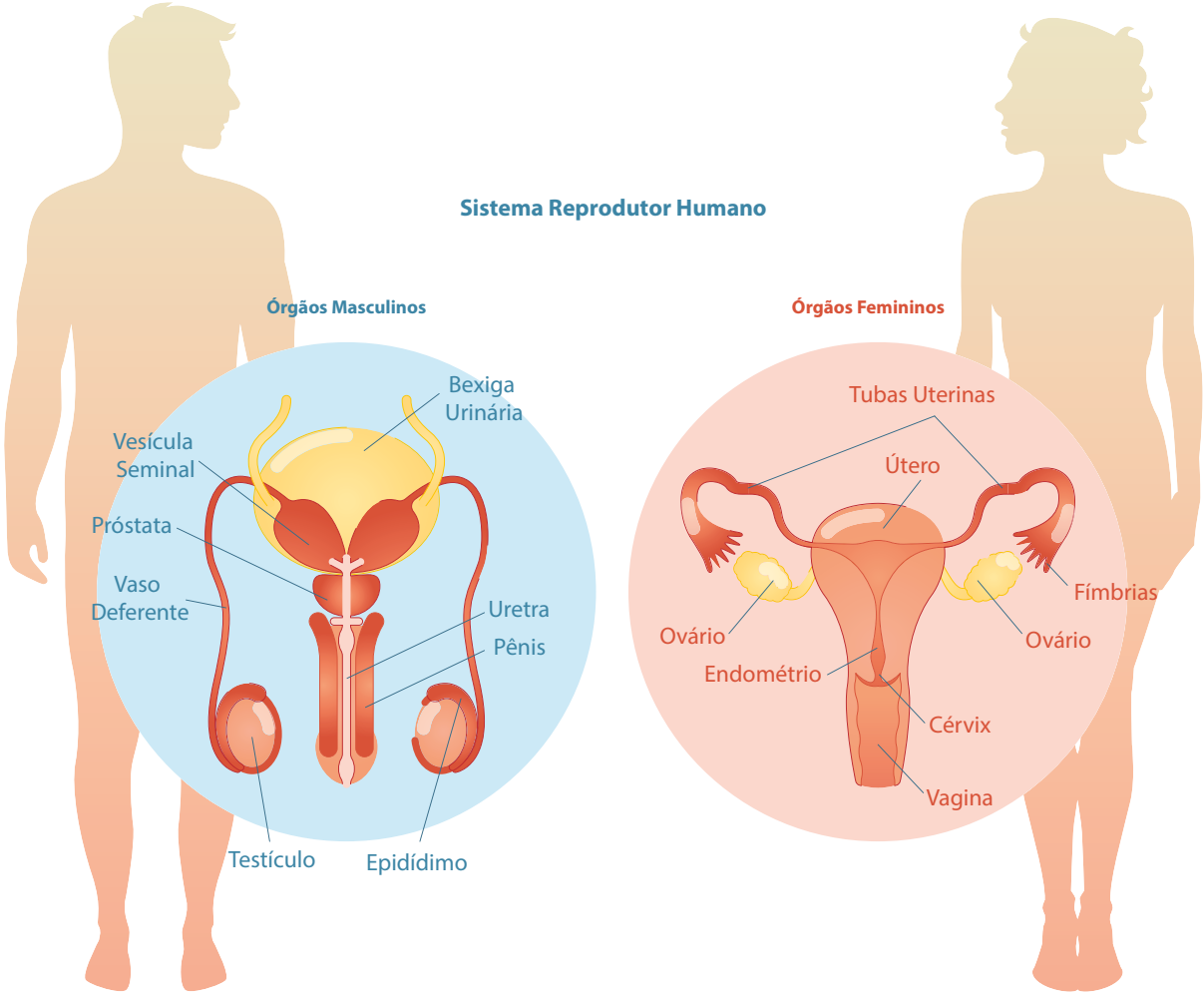


Figura 5 - Sistemas reprodutores masculino e feminino, com seus respectivos componentes

Descrição da Imagem: à esquerda: silhueta masculina, com órgãos do sistema reprodutor em ênfase: bexiga urinária, uretra, pênis, epidídimo, testículos, vaso deferente, próstata e vesícula seminal; à direita: silhueta feminina, com os órgãos do sistema reprodutor em evidência: ovários, fímbrias, tubas uterinas, útero, endométrio, cérvix e vagina.

Vamos, então, começar pelo **Sistema Reprodutor Masculino** (Figura 6), que está relacionado com a produção de hormônios masculinos, com a produção de gametas – como vimos, os espermatozoides – e, também, com a inoculação desses gametas no organismo feminino, durante a relação sexual.

O Sistema (ou Aparelho, como pode aparecer em algumas nomenclaturas) Reprodutor Masculino é constituído pelas gônadas (testículos), pelo órgão copulador (o pênis), pelas vias espermáticas presentes nos testículos (túbulos seminíferos, rede testicular, ductos deferentes), pelas vias espermáticas extratesticulares (epidídimo, ducto deferente, ducto ejaculatório e uretra), pelas glândulas anexas (próstata, glândulas seminais, glândulas bulbouretrais e glândulas uretrais) e pelo escroto (Figura 6).

Os **testículos** são duas glândulas de formato oval, que ficam alojadas no escroto (ou saco escrotal). Quando a maturidade sexual é atingida, os testículos produzem, continuamente, células sexuais masculinas, por meio da **espermatogênese**, a qual estudamos há pouco. Além disso, os testículos, também, são responsáveis pela produção da testosterona, o hormônio sexual masculino.

Sistema reprodutor masculino

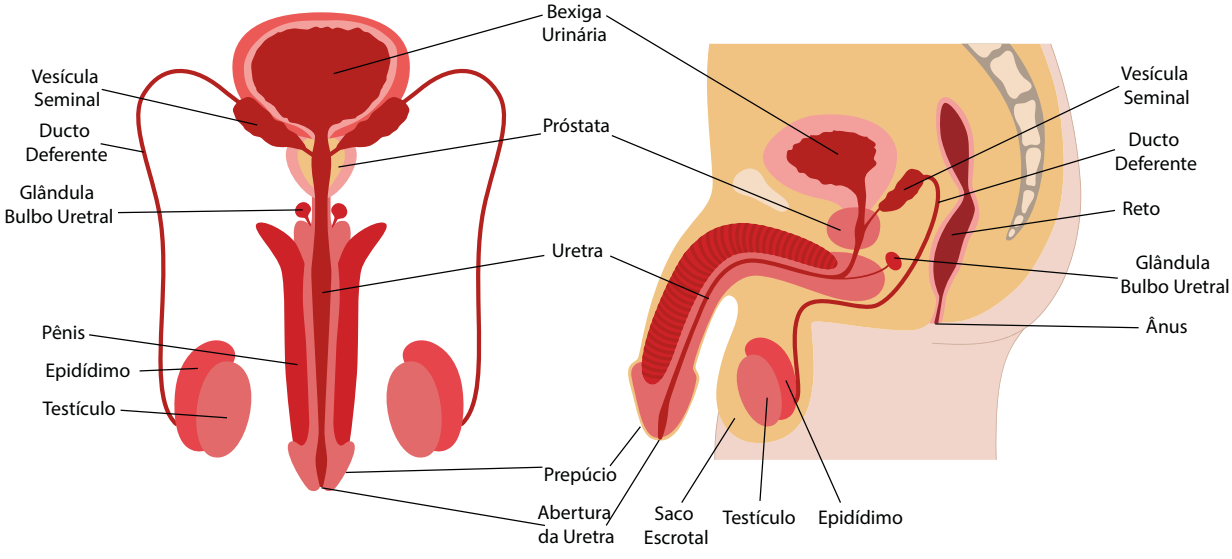


Figura 6 - Sistema reprodutor masculino - à esquerda: vista frontal, à direita: vista lateral

Descrição da Imagem: à direita: vista frontal e esquemática dos componentes do Sistema Reprodutor Masculino, representado em vermelho. À esquerda estão os mesmos elementos do Sistema Reprodutor Masculino, porém em vista lateral e inseridos em uma silhueta masculina. Esses órgãos são: bexiga urinária, próstata, uretra, prepúcio, abertura da uretra, vesícula seminal, ducto deferente, reto, ânus, glândula bulbo uretral, pênis, epidídimo, testículo e saco escrotal.

Cada testículo é envolvido por uma cápsula testicular, composta, externamente, de uma lâmina visceral, da túnica vaginal e, internamente, da túnica albugínea. A túnica albugínea é uma camada de tecido conjuntivo denso, bastante resistente, onde são encontradas fibras colágenas e elásticas. Septos fibrosos partem da túnica albugínea para o interior do testículo e o dividem em centenas de lóbulos, em forma de cunha. O parênquima (tecido de revestimento) do testículo está localizado no interior dos lóbulos, consistindo de túbulos seminíferos contorcidos, onde são produzidos os espermatozoides. Tais túbulos unem-se para formar os **túbulos seminíferos** retos, que, então, formam a rede testicular. Dessa rede, partem os dúctulos deferentes do testículo, que se ligam à cabeça do epidídimo, originando um ducto único, chamado ducto do epidídimo.

No interior dos testículos, há, portanto, uma vasta rede de canais, os túbulos seminíferos, em cujo interior ocorre a espermatogênese. A base dos canais seminíferos contém as espermatogônias, que se multiplicam por mitose e, após sofrerem meiose, geram os espermatozoides. Junto à parede dos testículos são observadas grandes células sustentadoras (Células de Sertoli), que têm função de apoio estrutural, proteção e nutrição às espermatogônias e às demais células por elas geradas, por meio das mitoses.

As **células intersticiais** (células de Leydig) estão localizadas no tecido conjuntivo frouxo, sob a túnica albugínea, no septo e no estroma, que envolve os túbulos seminíferos contorcidos. São elas as responsáveis pela secreção da **testosterona** (Figura 7).

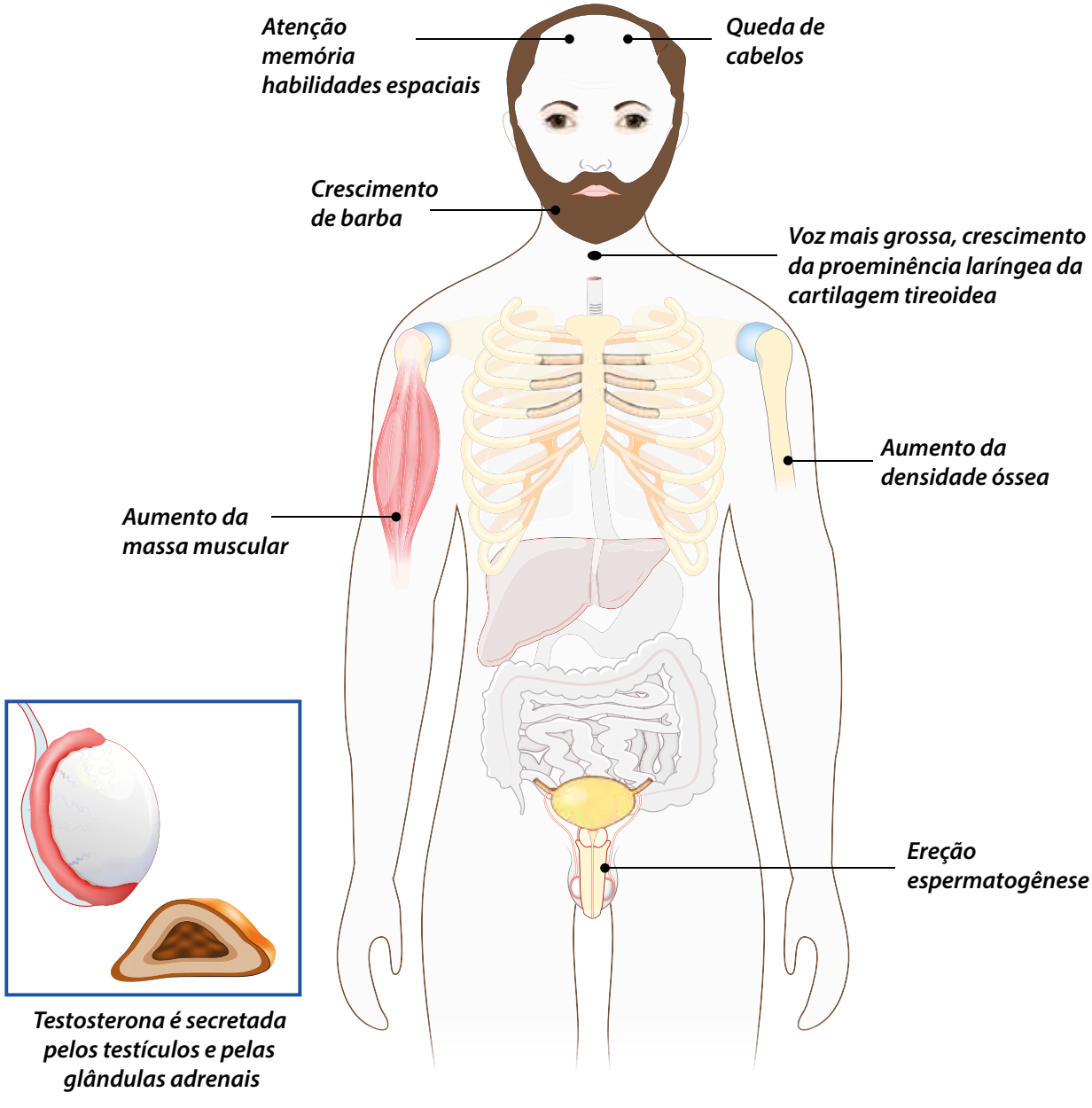


Figura 7 - Ação da testosterona no corpo

Descrição da Imagem: a figura representa um diagrama que, por meio de setas, indica os locais em que a testosterona atua no organismo masculino. No centro da figura, é mostrado o perfil de um homem de barba e cabelos escuros, e com o topo da cabeça sem cabelos. Na cabeça, a testosterona atua na atenção, na memória, nas habilidades espaciais, na perda de cabelo, no crescimento de barba. No pescoço, atua na voz mais grossa, proeminência laríngea da cartilagem tireoidea (pomo-de-Adão), nos braços, no aumento da densidade óssea e da massa muscular e, na região genital, na ereção e na espermatogênese.

Os testículos são irrigados pela artéria testicular e drenados pelas veias testiculares. O surgimento de varizes nas veias testiculares, denominadas varicocele (Figura 8), leva ao acúmulo de sangue venoso nos testículos, reduz a espermatogênese e pode levar à infertilidade. A correção cirúrgica das varizes pode restabelecer a normalidade da espermatogênese e, consequentemente, da fertilidade masculina.

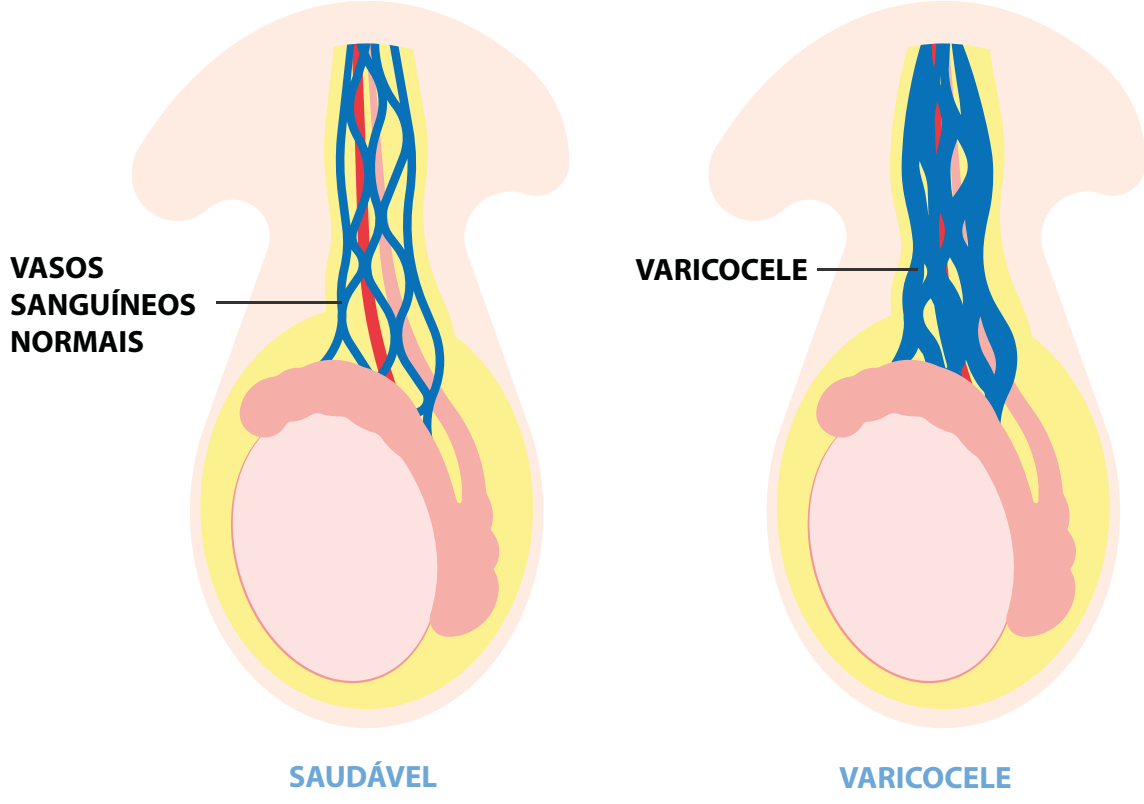


Figura 8 - Aumento na espessura das veias do saco escrotal, alteração clínica conhecida como varicocele

Descrição da Imagem: à direita: testículo, representado por uma esfera em tons de rosa, com veias normais. As veias são representadas em azul e a artéria central é representada em vermelho. As veias e a artéria se situam na margem superior do testículo; à esquerda: testículo com varicocele, em que as veias são mais espessas.

O **epidídimo** (Figura 9), que tem, externamente, a forma de meia lua, é, na verdade, um tubo enovelado que mede, aproximadamente, seis metros, destinado à maturação e ao armazenamento temporário de espermatozoides. O epidídimo estende-se, longitudinalmente, na borda posterior do testículo. É possível distinguir três regiões no epidídimo: cabeça, corpo e cauda. A cauda prolonga-se até o ducto deferente. O conteúdo do epidídimo e do ducto deferente eliminados no momento da ejaculação corresponde a, aproximadamente, 10% do volume total do ejaculado.

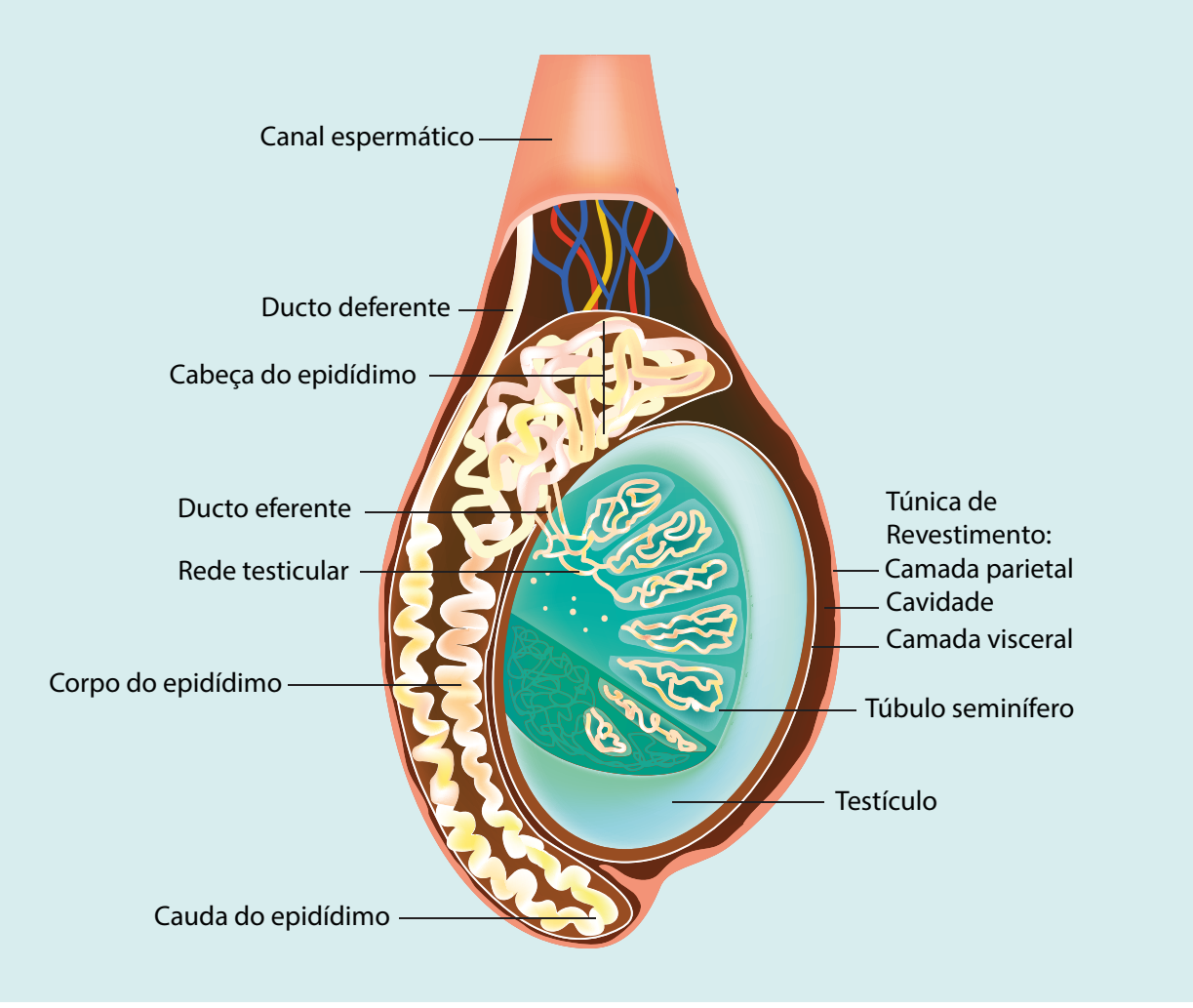


Figura 9 - Ilustração de uma seção transversal do testículo e do epidídimo

Descrição da Imagem: esquema do testículo, representado por uma forma ovoide em tons de verde/azul; e do epidídimo, representado por um enovelado amarelo, em corte transversal. Na imagem, é possível identificar as porções do epidídimo: cabeça, corpo e cauda; além das camadas do testículo: parietal e visceral.

O **ducto deferente** tem conexão com a cauda do epidídimo. Em sua extensão, vai além do escroto, atravessa o canal inguinal, passa próximo à bexiga e termina ao unir-se com o ducto da vesícula seminal (próximo à próstata) para formar o ducto ejaculatório. A função do ducto deferente é conduzir os espermatozoides do epidídimo para o ducto ejaculatório. Sua parede é formada por três camadas: túnica mucosa, túnica muscular e túnica adventícia. É no ducto deferente que se realiza a vasectomia (Figura 10).

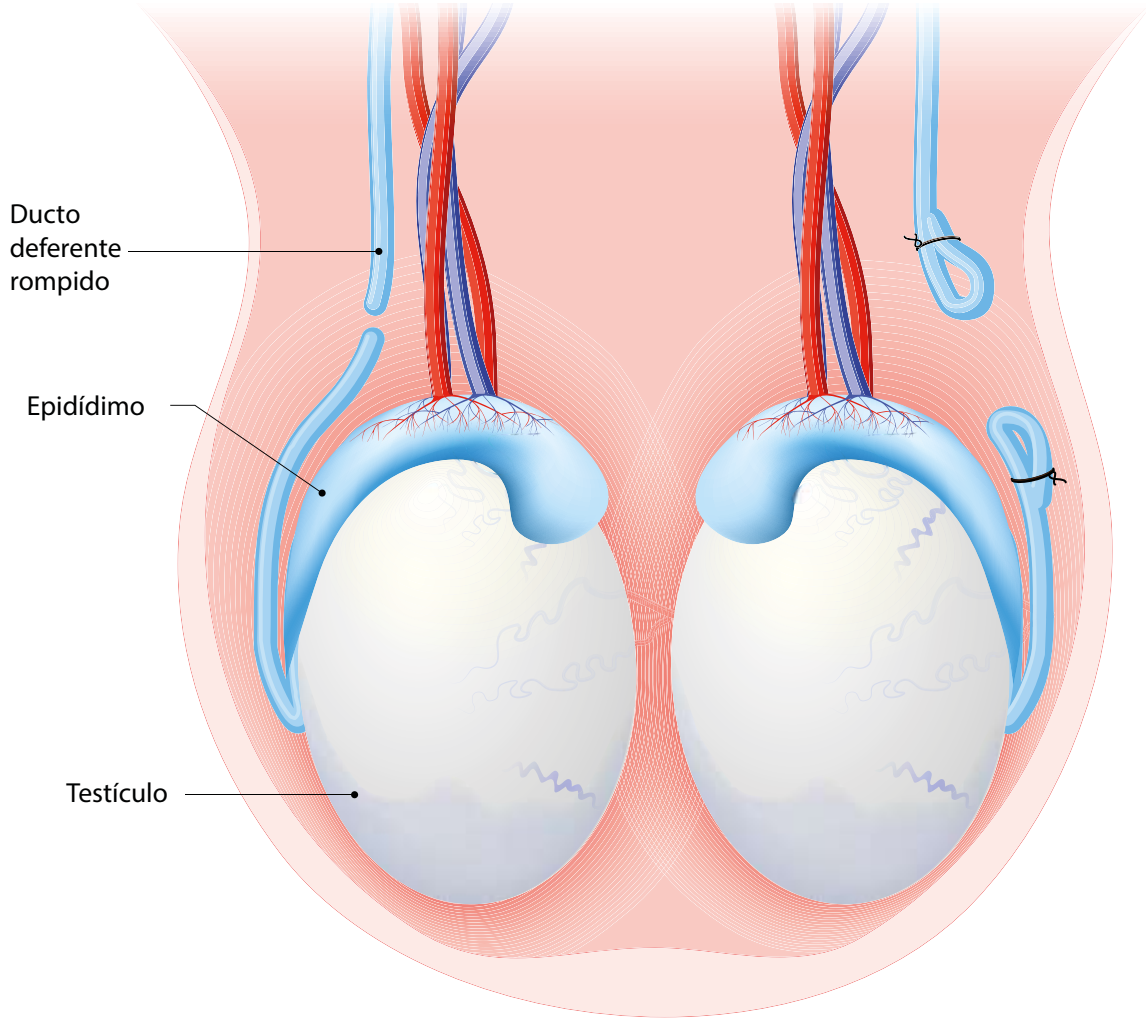


Figura 10 - A vasectomia é um procedimento cirúrgico que visa a esterilização masculina por meio do rompimento dos ductos deferentes

Descrição da Imagem: esquema dos testículos, em vista frontal, com o epidídimo e os ductos deferentes, que são rompidos, e cada extremidade é isolada, cirurgicamente. Os testículos são representados por duas formas ovais e brancas. Na parte superior, está situado o epidídimo, representado em azul. Na porção apical do epidídimo, estão as veias e as artérias, representadas em azul e vermelho, respectivamente.

O **escroto**, bolsa situada posteriormente ao pênis e inferiormente à púbis, aloja os testículos, epidídimos e, ainda, a porção inferior do funículo espermático (uma região que abriga os vasos sanguíneos). Possui camadas, que além de proteção, auxiliam na manutenção da temperatura ótima para a espermatogênese que é de, aproximadamente, 35^0 C, são elas: a pele, que é, relativamente, fina e possui poucos pelos e grande quantidade de glândulas sebáceas e sudoríparas e a túnica dartos, aderente à pele, e consiste em fibras musculares lisas, fundamentais para a termorregulação testicular cuja contração

determina o aspecto enrugado da pele. Esse músculo se contrai por influência do frio, de exercício físico ou de estímulo sexual e aproxima o testículo do corpo, por outro lado, relaxa sob influência de altas temperaturas e, até mesmo, conforme o avanço da idade.

Na vida intrauterina, os testículos desenvolvem-se no interior do abdômen, próximo aos rins. À medida que a gestação avança, os testículos descem, devendo estar posicionados no interior do escroto, na ocasião do nascimento. Em alguns casos, a descida dos testículos somente se complementa por volta dos seis anos de idade. É fundamental que esse processo seja completado antes da puberdade, pois a temperatura intra-abdominal pode comprometer a produção de espermatozoides, tornando o indivíduo estéril. A não descida dos testículos é denominada criptorquidia (Figura 11) e pode ser corrigida, cirurgicamente.

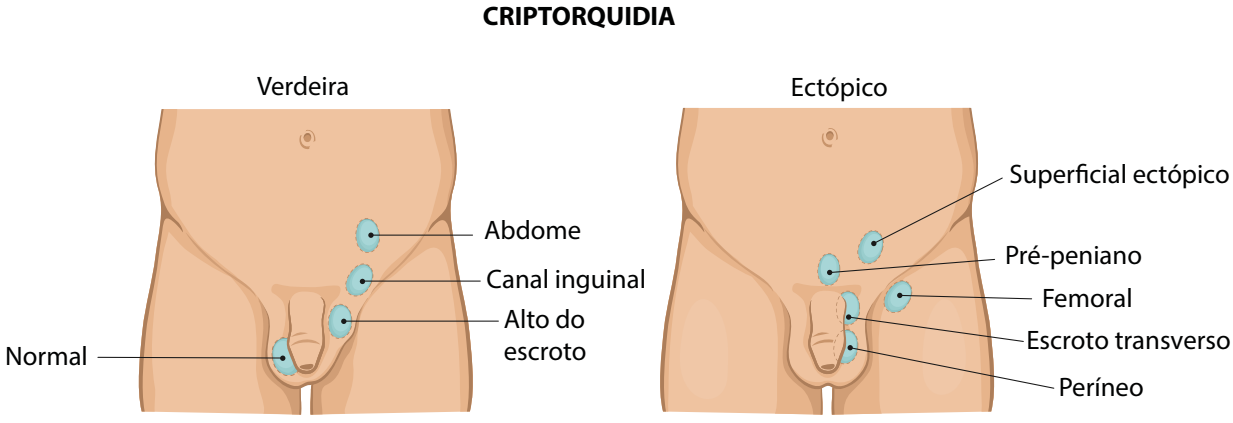


Figura 11 - Exemplos de localização do testículo em casos de criptorquidia

Descrição da Imagem: figura esquemática com o quadril de um menino na cor bege, em que é possível identificar lugares em que o testículo (na figura, uma bolinha ovalada em azul) pode se alojar, em caso de descida normal do testículo (no saco escrotal) e em casos de criptorquidia, na qual o testículo se aloja no abdome, canal inguinal, na superfície ectópica, no períneo, próximo à veia femoral e próximo à base do pênis.

O **funículo espermático** é o conjunto de estruturas que entram e saem do testículo. É envolto por tecido conjuntivo e recoberto pelas mesmas camadas que constituem os envoltórios dos testículos. Contém as seguintes estruturas: ducto deferente, juntamente com artéria, a veia, e o nervo do ducto deferente; artéria testicular; nervos do plexo testicular; veias do plexo pampiniforme, que drenam o testículo e o epidídimo (quando estas veias se tornam varicosas, este problema é denominado varicocele, ver Figura 8); vasos linfáticos; artéria cremastérica e ramo genital do nervo genitofemoral.

As **glândulas seminais**, por sua vez, são estruturas em forma de tubo delgado e enovelado, envolvido em um revestimento denso, com músculo liso e tecido fibroso. Essas glândulas se situam na porção posterior da bexiga. Além disso, elas produzem grande quantidade de líquido seminal (podendo variar de 1,5 a 3 ml, conforme MOORE, 2008). A secreção expelida é rica em frutose e, por isso, contribui para a ativação e a nutrição dos espermatozoides, representando 60% do conteúdo ejaculado (MOORE, 2008).

O **ducto ejaculatório**, pequeno ducto resultante da união dos ductos das glândulas seminais com o ducto deferente, atravessa a parede da próstata em direção a uretra prostática e se abre no colículo seminal, na parte prostática da uretra.

A **próstata** é uma estrutura mediana, ímpar, localizada, imediatamente, abaixo da bexiga urinária, envolvendo a porção inicial da uretra (Figura 12). É formada, internamente, por 30 a 50 glândulas e envolvida, externamente, por uma cápsula fibrosa formada por tecido conjuntivo e fibras musculares lisas. Suas glândulas secretam o líquido prostático, que representa cerca de 30% do volume ejaculado.

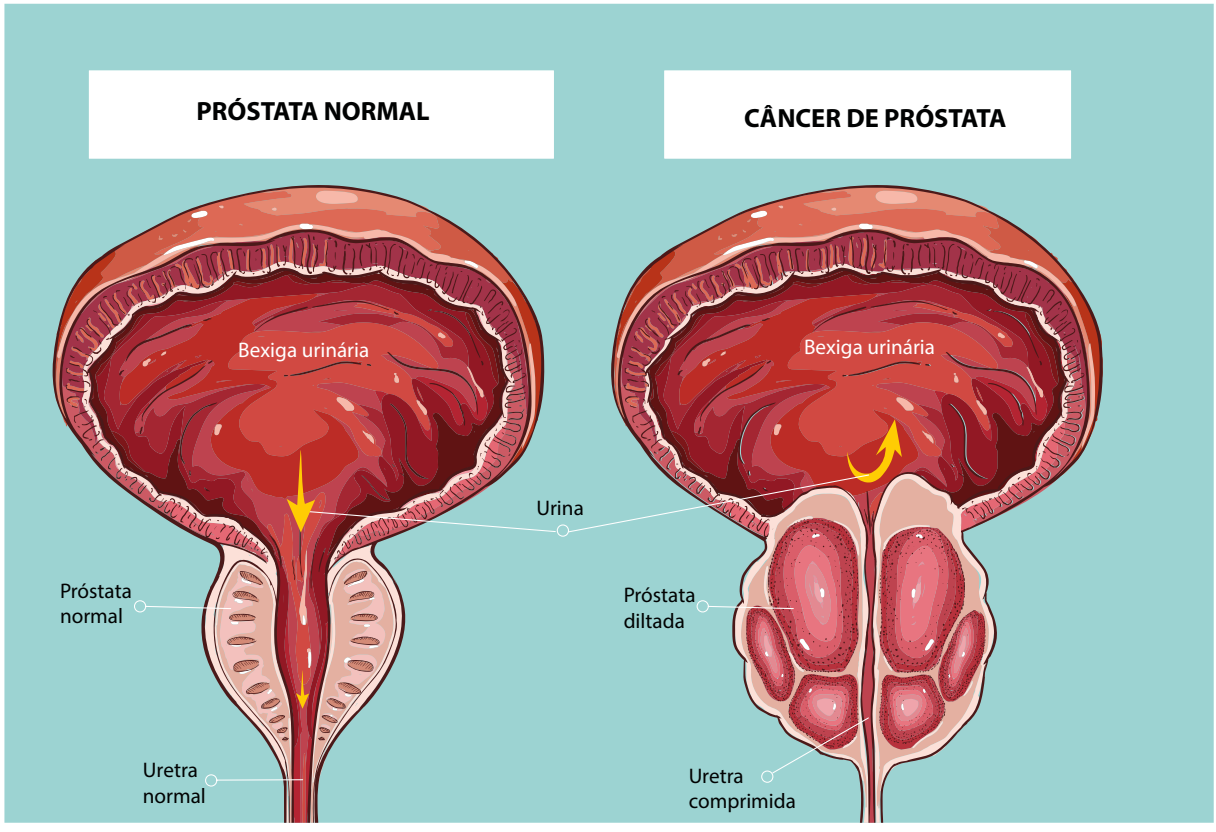


Figura 12 - Comparação entre próstata normal e próstata com câncer

Descrição da Imagem: imagem esquemática, com o fundo em azul claro, e os desenhos representados em vermelho e rosa. À esquerda: vista frontal da bexiga urinária, representada em vermelho, da próstata normal, representada em rosa claro, e da uretra, representada como um canal vermelho e contínuo com a bexiga. À direita: próstata dilatada, devido ao câncer, com diversas protuberâncias esféricas avermelhadas, as quais, por isso, contraem a uretra.

Durante a fase de emissão, a cápsula e as fibras musculares do parênquima prostático contraem-se, simultaneamente, com o ducto deferente forçando o líquido prostático a drenar para a parte prostática da uretra, por meio dos dúctulos prostáticos. Esse líquido é fundamental para a ativação dos espermatozoides, uma vez que é alcalino e atua neutralizando a acidez do líquido proveniente do ducto deferente e, posteriormente, da vagina. Ressalta-se que, em meio ácido, os espermatozoides perdem a mobilidade.

No Brasil, o câncer de próstata (Figura 12) é o segundo mais comum entre os homens (atrás apenas do câncer de pele não-melanoma). A taxa de incidência é maior nos países desenvolvidos, em comparação aos países em desenvolvimento. Mais do que qualquer outro tipo, o câncer de próstata é considerado um câncer da terceira idade, já que cerca de 75% dos casos, no mundo, ocorrem a partir dos 65 anos. O aumento observado nas taxas de incidência no Brasil pode ser, parcialmente, justificado pela evolução dos métodos diagnósticos (exames), pela melhoria na qualidade dos sistemas de informação do país e pelo aumento na expectativa de vida.

Alguns destes tumores podem crescer de forma rápida, espalhando-se para outros órgãos e podendo levar à morte. A maioria, porém, cresce de forma tão lenta (leva cerca de quinze anos para atingir 1 cm^3) que não chega a dar sinais durante a vida nem a ameaçar a saúde do homem.

As **glândulas bulbouretrais** são anexas à porção esponjosa da uretra, situando-se ao lado do bulbo da uretra. Quando ocorre excitação sexual, estas glândulas secretam um líquido transparente alcalino, que tem função lubrificante e que, além disso, contribui para neutralizar o pH naturalmente ácido da uretra.

Já o **pênis** é constituído por três partes: a base (parte fixa), o corpo (parte móvel) e a glande (extremidade anterior dilatada). Além disso, é possível identificar, no pênis, três massas de tecido erétil: na região superior situam-se os dois **corpos cavernosos**, e, na inferior, situa-se o **corpo esponjoso** (Figura 13).

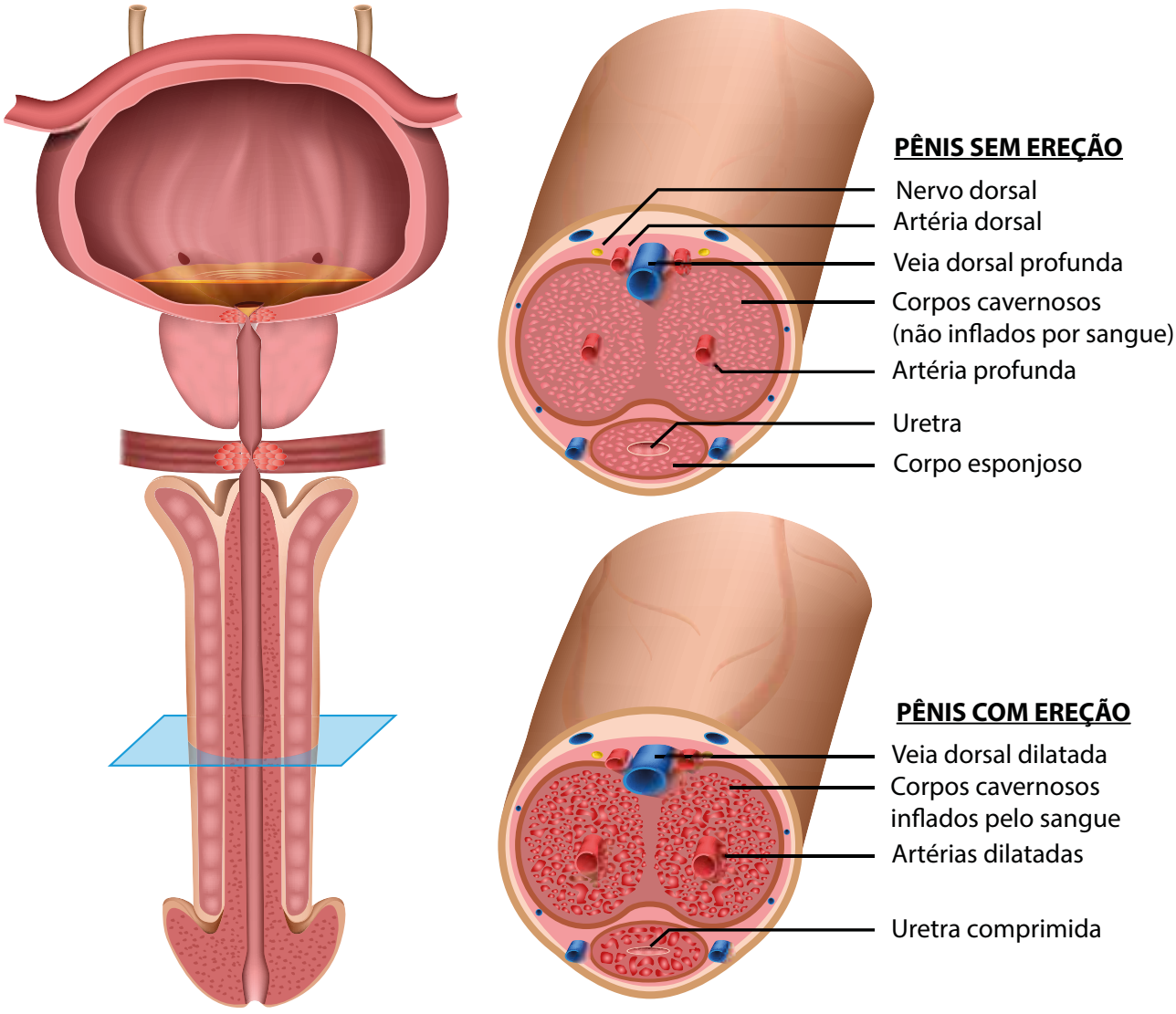


Figura 13 - Pênis em corte transversal; comparação entre a ereção e a flacidez

Descrição da Imagem: a figura mostra partes do sistema reprodutor em vários ângulos. No topo, à esquerda, um círculo oco e rosa representa a bexiga, com um pouco de urina (representado por um líquido amarelo). Mais abaixo, temos a uretra, um tubo que sai da parte de baixo da bexiga e que, na primeira porção, atravessa a próstata, massa rosa circular abaixo da bexiga e segue para o pênis, de modo que atravessa o períneo, músculo representado por um retângulo rosa escuro. Na figura, o pênis é representado, verticalmente, e apresenta um quadrado azul que mostra o local do corte transversal no pênis. À direita: o corte transversal do pênis mostra o órgão como um círculo, que evidencia os corpos cavernosos (dois círculos grandes e rosa claro, unidos por uma membrana e com um vaso arterial no interior de cada um) e um corpo esponjoso, localizado abaixo dos dois corpos cavernosos e que evidencia a uretra em seu interior. Em azul, acima dos corpos cavernosos e em cada lado do corpo esponjososo, mostram-se as veias (vasos sanguíneos responsáveis pela drenagem do sangue). Duas situações são mostradas, acima, à direita, o pênis com ereção, e, abaixo, o pênis sem ereção. É possível perceber os corpos cavernosos cheios de sangue durante a ereção, representado pela coloração vermelha dos corpos cavernosos e esponjosos.

Os dois corpos cavernosos representam a principal parte do pênis. Externamente faz parte de sua constituição a túnica albugínea do pênis, túnica fibrosa espessa, rica em fibras colágenas e pobre em fibras elásticas, o que a torna resistente e limita a sua capacidade de distensão. Quando o pênis entra em ereção, a túnica albugínea opõe-se à pressão sanguínea e possibilita o enrijecimento peniano. O interior dos corpos cavernosos é constituído por numerosas trabéculas de tecido conjuntivo fibroso, com fibras elásticas e musculares lisas, revestidas por células endoteliais, deixando entre si os espaços cavernosos que são preenchidos por sangue no momento da ereção. O sangue que preenche os espaços cavernosos provém da artéria profunda do pênis e da artéria dorsal do pênis (Figura 13).

O corpo esponjoso é percorrido, em toda a sua extensão, pela parte esponjosa da uretra. É envolvido, externamente, por uma delicada túnica albugínea, que envia delgados septos de tecido conjuntivo em direção à uretra, os quais delimitam compartimentos venosos por onde circula sangue, continuamente, quer o pênis esteja flácido, quer esteja ereto. Sua porção distal forma a glande, que recobre as extremidades distais dos corpos cavernosos. A margem posterior da glande é denominada coroa da glande. Na parte livre do pênis, os corpos cavernosos e o esponjoso são envolvidos por uma pele, que se estende em direção à glande, formando uma prega retrátil, denominada prepúcio. O orifício do prepúcio deve ser retrátil e permitir a exposição da glande. Quando a glande não pode ser exposta, tem-se a fimose, que compromete a higienização e dificulta o coito.

A região da glande é muito rica em glândulas sebáceas, por isso, faz se necessário afastar o prepúcio para proceder a higiene da glande com água e sabão, pois, quando ocorre acúmulo de secreção nesta área, diversos microrganismos podem proliferar-se, causando, em casos extremos, a deterioração da glande. Com certa frequência, no pênis mal higienizado, ocorre a proliferação de bactérias e fungos, que invadem a uretra e causam **infecções urinárias**. É, também, comum a disseminação de ***Candida albicans*** e de ***Trichomonas vaginalis*** por homens que não higienizam, corretamente, o pênis. Muitas vezes, esses microorganismos não provocam os sintomas, mas se manifestam, simplesmente, por odor desagradável e prurido (coceira).

A **uretra** masculina é um longo canal que serve para a eliminação de urina e para a passagem de espermatozoides. Estende-se da bexiga, com a qual se comunica pelo óstio interno da uretra, à fossa navicular encontrada, distalmente, na glande. A fossa navicular abre-se para o exterior por meio do óstio externo da uretra. Em seu percurso, identifica-se, na uretra, a parte prostática, a parte membranácea e a parte esponjosa, ou peniana.

A Hiperplasia Benigna de Próstata é uma patologia de lenta progressão causada pelo aumento no número de células desse órgão e que diminui a qualidade de vida dos homens acometidos. Você já viu um corte histológico de próstata nestas condições? A UniCesumar disponibiliza, em seu recurso Microscopia digital Atlas, numerosas lâminas de material biológico das mais diferentes áreas de conhecimento da microscopia, em alta resolução. Convido você a dar zoom na imagem e conhecer o corte histológico de uma **próstata com hiperplasia benigna**. Vamos lá?

Site do INCA (Instituto Nacional do Câncer), em que são relatados casos e recorrências de diversos tipos de câncer, inclusive, o de próstata, que é um tipo mais comuns, atualmente.
Para acessar, use seu leitor de QR Code.

Durante a ereção, estímulos psíquicos ou físicos desencadeiam resposta parassimpática, a partir do segmento sacral da medula espinal, de onde partem fibras nervosas que atingem o pênis e que, em contraste com a maioria das outras fibras parassimpáticas, em vez de secretarem acetilcolina, secretam óxido nítrico, que promove o relaxamento da musculatura lisa das artérias do pênis e da rede de trabéculas do tecido erétil dos corpos cavernoso e esponjoso. Com isso, o sangue flui, rapidamente, preenchendo os lagos venosos, põe em tensão a túnica albugínea e comprime os espaços cavernosos, o que bloqueia a saída do sangue pelas vênulas e veias, levando ao completo enchimento dos lagos venosos e ao enrijecimento do pênis. Também, a contração reflexa do músculo ísquio-cavernoso colabora para elevar a pressão no interior dos espaços cavernosos.

No momento que precede a ejaculação (período de emissão), o ducto deferente encurta-se e, ao mesmo tempo, amplia seu lume, funcionando como uma câmara de pressão negativa, que atrai os espermatozoides para seu interior. A seguir realiza uma contração esfinctérica, expulsando os espermatozoides em direção ao ducto ejaculatório. Ocorre, também, de forma sincronizada, a contração das glândulas seminais e da próstata, que expelem seus líquidos somando-se aos espermatozoides e ao líquido secretado pelas glândulas bulbouretrais, preenchendo a uretra e se encerrando a fase de emissão, mecanismo coordenado por impulsos simpáticos provenientes dos segmentos lombares da medula espinal.

Todas estas estruturas atuam de maneira sincronizada, no momento da ejaculação. Assim, os espermatozoides eliminados no momento da ejaculação são os que se encontram nos epidídimos e no interior dos ductos deferentes. Na sequência, são enviados estímulos, pelo nervo pudendo, até a medula espinal, que, em resposta, estimula os músculos esqueléticos localizados em torno do tecido erétil da raiz do pênis, causando sua contração, comprimindo a uretra e levando à ejaculação. Após a ejaculação, os estímulos simpáticos que a desencadeiam produzem vasoconstrição arterial, reduzindo o fluxo para os corpos cavernosos. A saída do sangue, por meio das veias, faz, então, com que o pênis volte ao estado de flacidez.

A esterilização masculina por **vasectomia** é feita por incisão, na parte superior do escroto. Identifica-se o ducto deferente e se faz uma ligação em dois pontos. A produção de espermatozoides continua normal, porém estes gametas não conseguem atingir o ducto ejaculatório, permanecendo, assim, no epidídimo e no segmento inicial do ducto deferente, até serem reabsorvidos. No momento da ejaculação, o homem vasectomizado elimina o sêmen estéril, composto apenas pelo líquido produzido pelas vesículas seminais, pela próstata e pelas glândulas bulbouretrais. O hormônio sexual masculino, testosterona, continua sendo produzido, normalmente, e é lançado no sangue venoso, drenado, então, pelas veias testiculares. A vasectomia não deve ser confundida com castração, pois este é um processo que implica a retirada dos testículos.

Vimos, até agora, o sistema reprodutor masculino. A partir de agora, estudaremos o **Sistema Reprodutor Feminino** (Figura 14), o que inclui os ciclos hormonais. O sistema genital feminino inclui órgãos internos e externos à cavidade pélvica. Os órgãos internos são representados por ovários, tubas uterinas, útero e vagina; e os órgãos externos por: monte do púbis, lábios maiores e menores do pudendo, clitóris, bulbo do vestíbulo e glândulas vestibulares maiores e menores (BLANDAU, 1981).

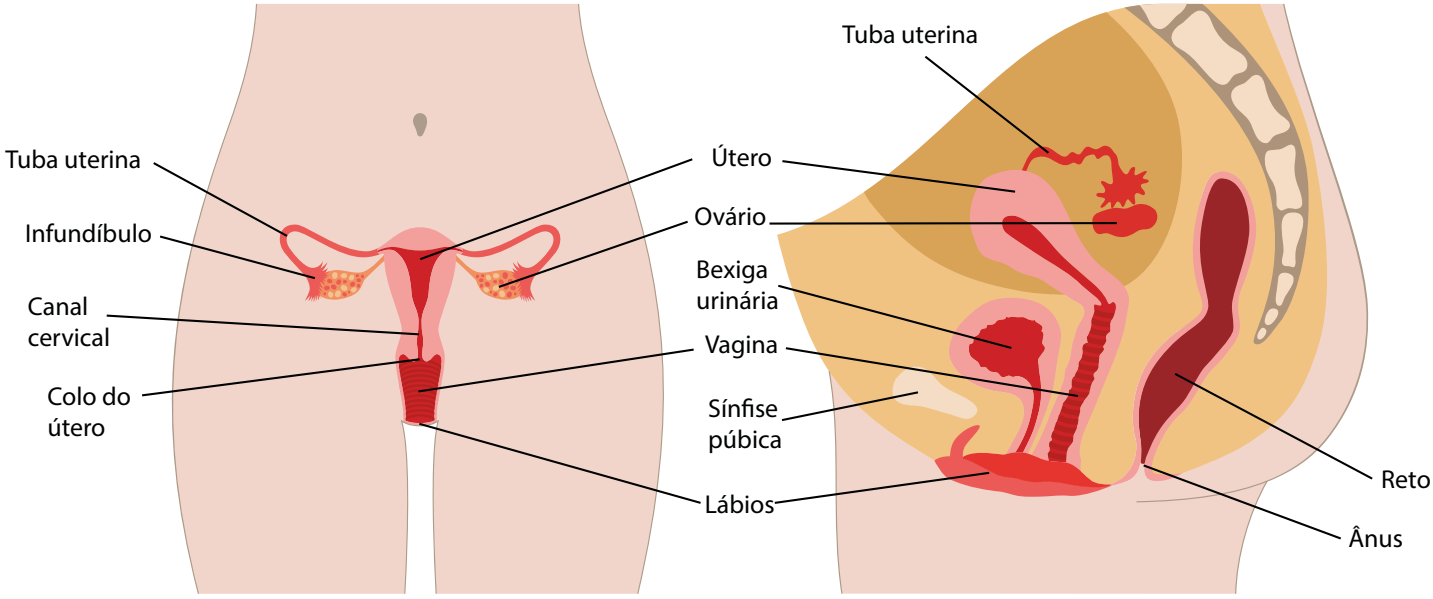


Figura 14 - Componentes do Sistema Reprodutor Feminino - à esquerda: vista frontal; à direita: vista lateral

Descrição da Imagem: à direita, são mostrados, frontalmente, componentes do sistema reprodutor feminino, em uma silhueta do quadril feminino de uma pessoa de pele clara. À esquerda, está representada uma silhueta em vista lateral. Em ambos os desenhos, é possível identificar o útero, as tubas uterinas, o colo do útero, a bexiga urinária, a vagina, a sínfise púbica. Na vista lateral, é possível identificar, também, o reto e o ânus.

As estruturas do sistema genital feminino são responsáveis pela produção de gametas femininos (óvulos) e hormônios sexuais femininos (progesterona e estrógeno). Representam, também, o local da fecundação, a implantação e o desenvolvimento do ovo, ou zigoto, bem como o canal do parto. Os **ovários** são as gônadas femininas, de formato oval e coloração cinzento-rósea (em vida). Situam-se na cavidade peritoneal pélvica, posteriormente ao ligamento largo do útero, em depressões denominadas fossas ováricas. Prendem-se à porção súpero-lateral do útero pelo ligamento útero-ovárico.

Os ovários apresentam funções de desenvolvimento das células germinativas femininas (óvulos), além de atuarem como glândulas endócrinas na produção de dois tipos de hormônios: a **progesterona** e o **estrógeno**, os quais controlam o desenvolvimento dos caracteres sexuais femininos secundários (Figura 15) e atuam sobre o útero, nos mecanismos de implantação.

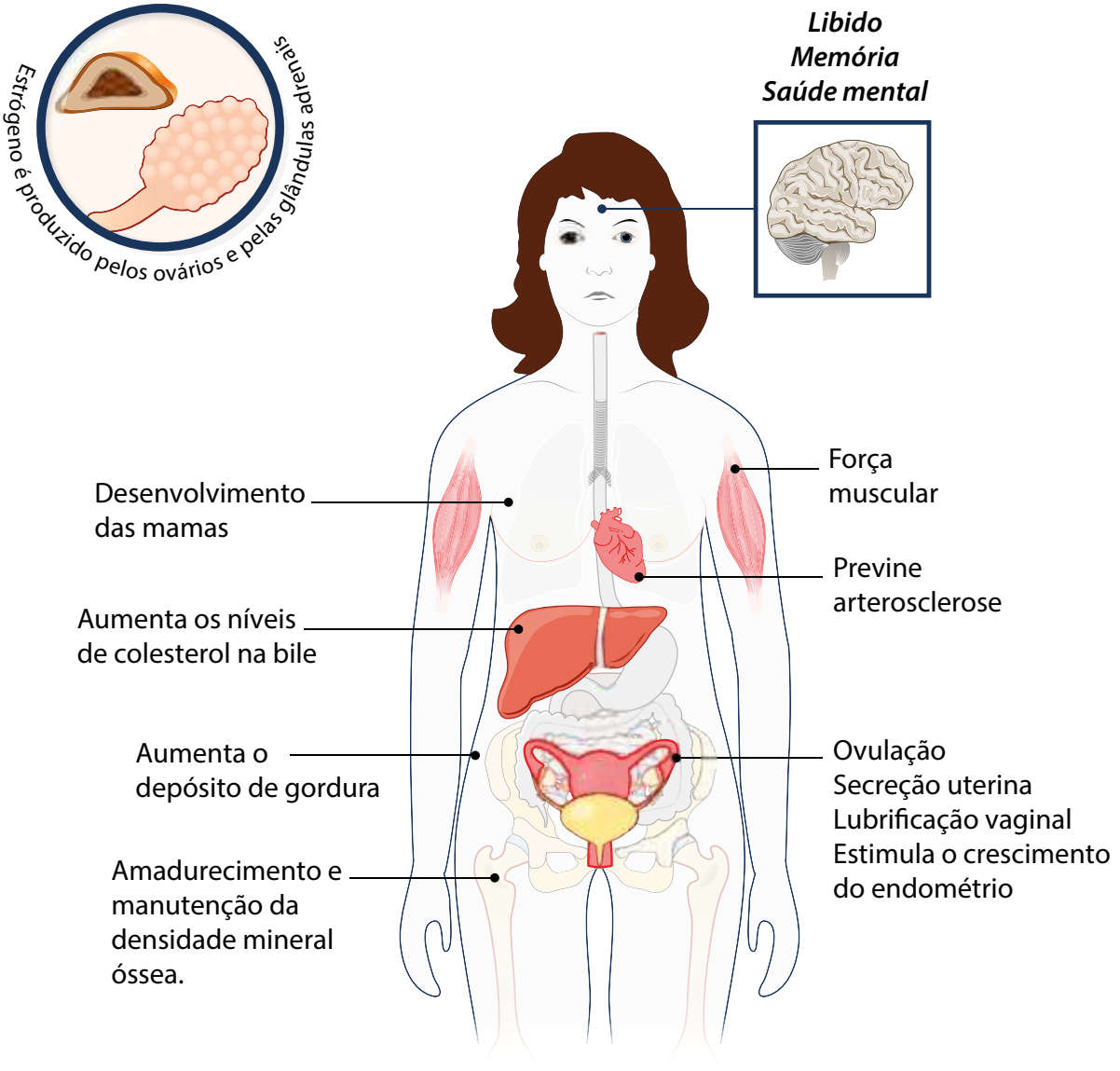


Figura 15 - Ação do estrógeno no organismo feminino

Descrição da Imagem: figura esquemática que mostra, por meio de setas, os efeitos do estrógeno no organismo feminino. Ao centro, está o contorno esquemático de uma mulher branca, vista de frente. Ela possui cabelos castanhos, e alguns de seus membros, ou partes do corpo, estão em destaque para ressaltar os efeitos do estrógeno no organismo feminino. Cabeça: aumenta a libido, melhora a memória e a saúde mental; músculos: aumenta força muscular; Coração: previne aterosclerose; ovário: ovulação; útero e vagina: estimula o crescimento do endométrio, a secreção uterina e a lubrificação vaginal; ossos: manutenção da densidade mineral da matriz óssea; camada subcutânea: aumenta o estoque de gordura; seios: promove o desenvolvimento das glândulas mamárias; fígado: aumenta o colesterol na bile.

Os ovários são revestidos, internamente, por uma camada de células denominadas epitélio germinativo. Apresenta duas regiões: o córtex, região periférica onde se encontram formações vesiculares denominadas folículos ovarianos primários (que originaram os ovócitos), e o estroma, região central do ovário, com tecido conjuntivo e vasos sanguíneos. No córtex, cada folículo primário contém um ovócito estacionado na prófase I da Meiose. Na puberdade, por ação hormonal (Figura 16), vários

folículos primários desenvolvem-se, retomando a Meiose, e evoluem para folículo secundário, que contém o ovócito, evoluindo depois para a Metáfase II da Meiose.

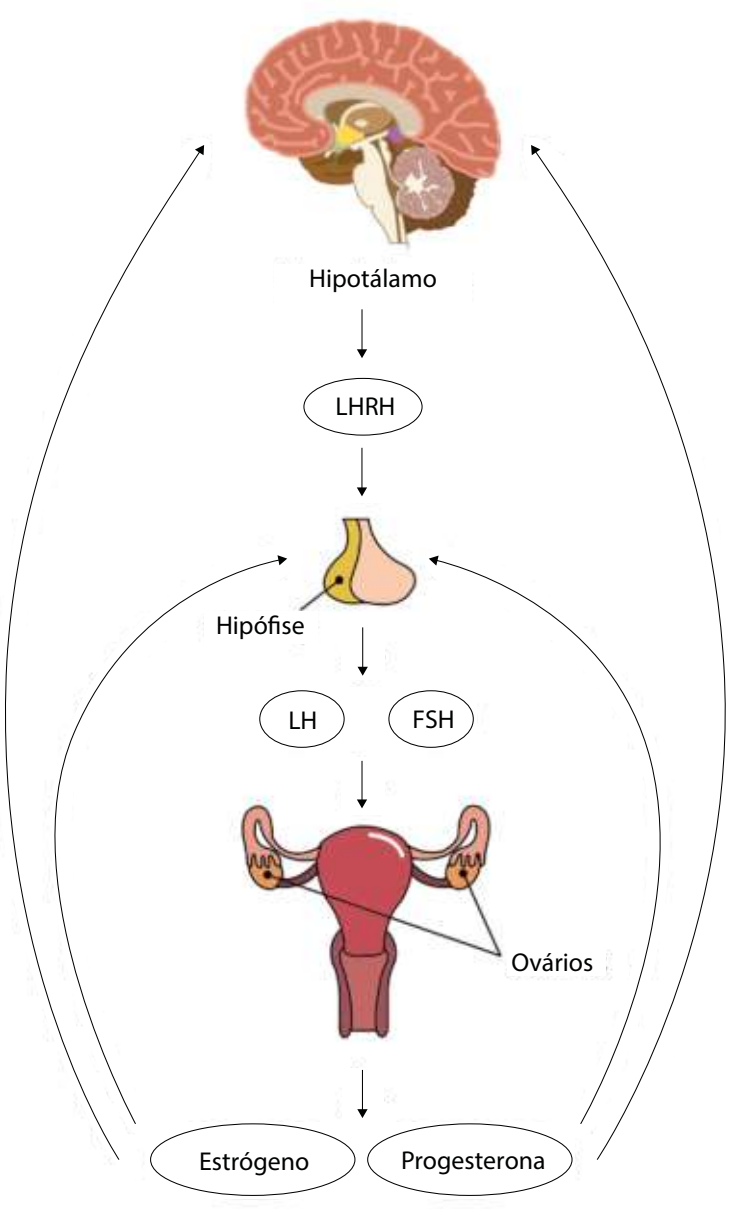


Figura 16 - Mecanismo de controle hormonal feminino

Descrição da Imagem: desenho esquemático, na forma de um diagrama. Acima, está o encéfalo humano visto, lateralmente, colorido com tons de marrom, de onde se destaca o hipotálamo. Abaixo, está representada a hipófise, na cor bege. Abaixo dela, estão o útero e os ovários, representados em tons de vermelho. Conforme o esquema indica, o hipotálamo estimula a hipófise, por meio do LHRH (hormônio liberador da gonadotrofina). A hipófise produz LH (hormônio luteinizante) e FSH (hormônio folículo estimulante), os quais agem nos ovários, estimulando-os a produzir estrógeno e progesterona.

Os folículos em desenvolvimento produzem estrógeno e progesterona. Quando o ovócito atinge a Metáfase II, por ação hormonal, ocorre a ovulação, que, normalmente, acontece no 14º dia antes da menstruação, independentemente da duração do ciclo. Após ser eliminado do ovário, o ovócito leva cerca de seis a oito dias para, via tuba uterina, alcançar o útero. Em cada ovulação apenas um folículo secundário se rompe, eliminando o ovócito (Figura 17). Os demais sofrem um processo de degeneração denominado atresia folicular. O folículo rompido é envolvido e preenchido, gradativamente, por sangue e células amarelas para constituir o corpo lúteo, que secreta grande quantidade de progesterona e pouco estrogênio.

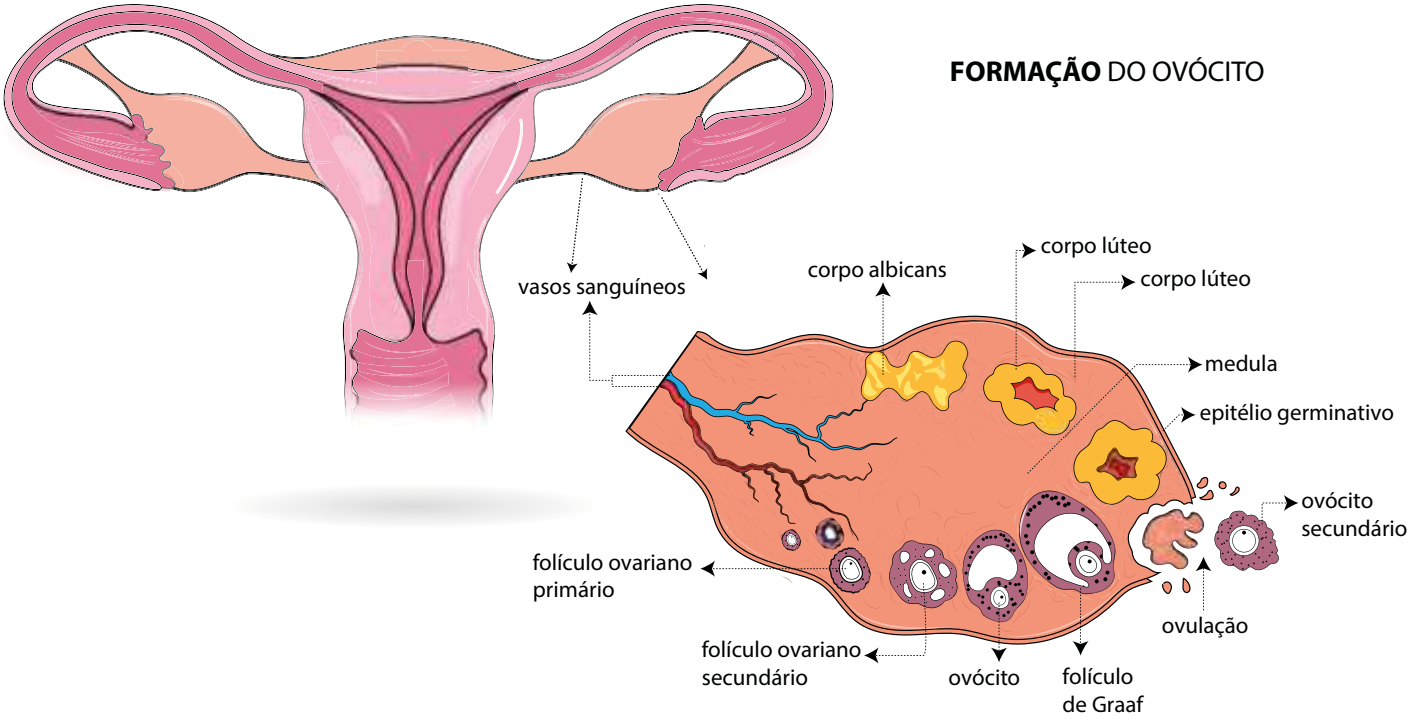


Figura 17 - Formação e liberação do ovócito II

Descrição da Imagem: desenho esquemático do útero, representado, na imagem, na parte superior esquerda, em tons de rosa. Na parte inferior direita, está representado, em ênfase, um dos ovários. Nesse ovário, identifica-se, de maneira cíclica, o amadurecimento do ovócito II e sua liberação.

Caso ocorra a fecundação, o corpo lúteo se manterá até o final da gestação; caso não ocorra, ele regride, gradativamente, e se transforma num ponto cicatricial denominado corpo albicans (Figura 17). A superfície do ovário apresenta-se lisa e brilhante até o período da puberdade, dessa época em diante, torna-se, gradativamente, rugosa, devido à expulsão dos ovócitos.

Todos os ovócitos que serão produzidos pela mulher, durante a vida, já estão presentes no ovário, estacionados em Prófase I da Meiose, desde o nascimento. Existem cerca de 400 mil folículos primários nos ovários, mas desses, apenas 400 atingem a maturidade total durante a vida e são, gradativamente, perdidos, desde o nascimento até a menopausa.

Os hormônios ovarianos são produzidos em pequena quantidade na infância, contudo, a partir dos oito anos de idade, aproximadamente, a hipófise passa a secretar quantidades crescentes de hormônios gonadotróficos, ou seja, do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH), acarretando o surgimento de ciclos sexuais femininos entre 11 a 15 anos, e o aumento acentuado na produção de hormônios ovarianos.

A elevação na produção de estrógenos causa a deposição de gorduras em toda a tela subcutânea, em especial nas mamas, nas nádegas e nas coxas, aumento das tubas uterinas, do útero, da vagina e dos lábios menores, bem como a deposição de gordura no monte do púbis e nos lábios maiores. Também aumenta a vascularização da pele, o que explica o maior sangramento nas lesões superficiais de mulheres quando comparado com lesões semelhantes em homens. Sob influência de estrógenos, ocorre grande ativação dos osteoblastos, células que promovem o crescimento ósseo. Por essa razão, na puberdade a mulher cresce, rapidamente, contudo os estrógenos contribuem para acelerar a união das epífises com a diáfise dos ossos longos, cessando o crescimento.

O cigarro, devido à sua ação antiestrogênica, predispõe a mulher à menopausa precoce e à osteoporose.

A progesterona, por sua vez, promove o desenvolvimento dos lóbulos e alvéolos da mama, estruturando-a para a lactação; prepara a tuba uterina para produzir secreções que nutrem o zigoto, e o útero para a implantação.

As **tubas uterinas** são órgãos tubulares, com cerca de 10 cm de comprimento, que tem por função captar o ovócito na cavidade peritoneal e o conduzir até o útero, sendo, também, sede da fecundação e da segmentação. Em suas extremidades, encontra-se uma abertura denominada óstio abdominal da tuba uterina, o qual é rodeado por estruturas em forma de franja, denominadas fímbrias. Quando ocorre a ovulação, as tubas uterinas executam movimentos, como se varressem a cavidade peritoneal em busca do ovócito, capturando-o por meio das fímbrias e conduzindo para seu interior através do óstio abdominal da tuba uterina.

A **fecundação** (Figura 18), geralmente, acontece na porção dilatada da tuba uterina, denominada ampola. Forma-se, então, o zigoto, que percorrerá a tuba em um período de, aproximadamente, três dias, até atingir o útero. À medida que o zigoto avança pela tuba uterina, segmenta-se, formando a mórula, a qual progride em direção ao útero, local em que forma o blastocisto. Geralmente, no oitavo dia após a fecundação, ocorre a implantação na mucosa uterina, onde acontecerá o desenvolvimento embrionário e fetal.

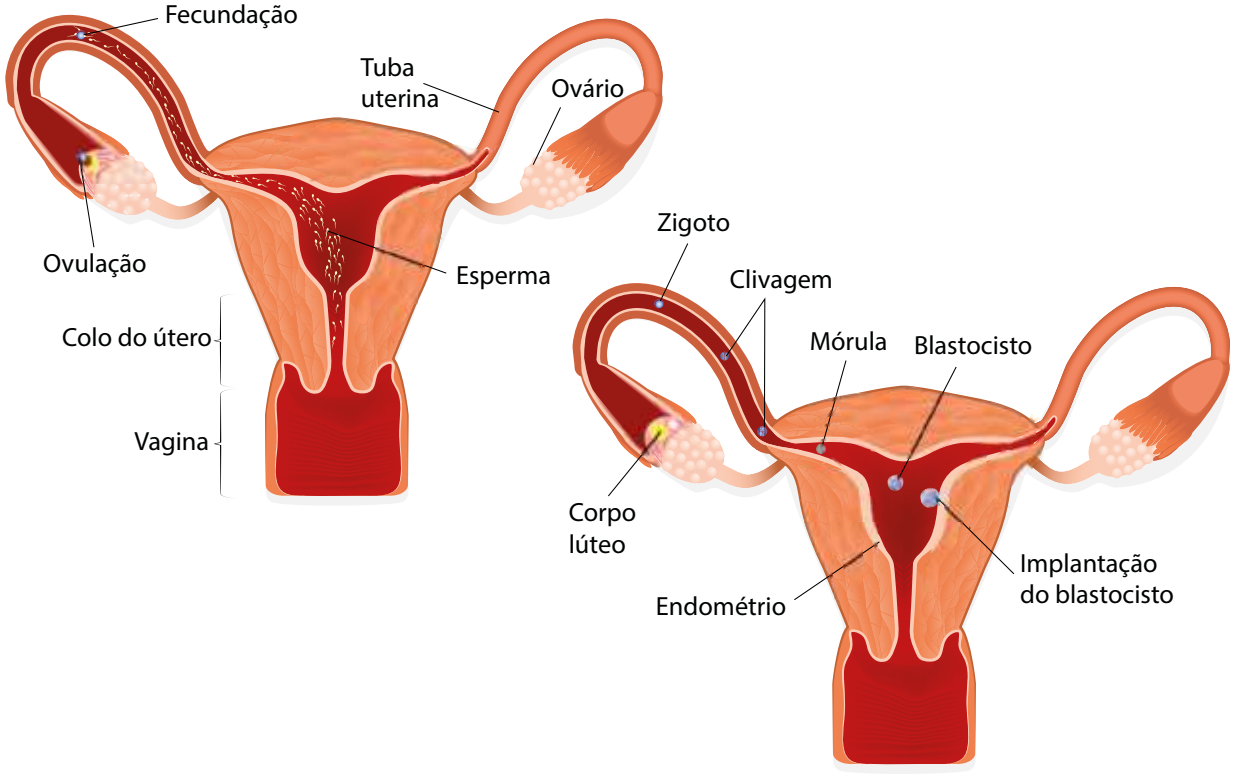


Figura 18 - Fases da ovulação até a implantação do embrião no endométrio

Descrição da Imagem: dois úteros esquemáticos, em vista frontal, ambos na cor vermelha, nas regiões de cavidade, e bege na superfície. No primeiro, na parte superior esquerda da imagem, é possível visualizar a fecundação do ovócito II pelo espermatozoide, na tuba uterina. No segundo desenho, na parte inferior direita, é indicada a trajetória percorrida pelo zigoto, já sofrendo meioses, até a implantação do embrião no endométrio uterino.

A túnica mucosa da tuba uterina apresenta-se com numerosas pregas longitudinais, denominadas pregas tubáricas. É ciliada, sendo que algumas células possuem cílios, e outras não. As células não ciliadas, na mucosa da tuba uterina, são secretoras e produzem um fluido que é utilizado para facilitar o deslocamento do óvulo, ou ovo, até o útero, além de ter, também, importante finalidade de dificultar a passagem de microorganismos do útero para a cavidade peritoneal. O batimento ciliar e os movimentos peristálticos promovidos pela contração da camada muscular lisa da tuba uterina também são mecanismos que auxiliam no transporte do óvulo em direção ao útero.

Em alguns casos, a tuba uterina pode encontrar-se, parcialmente, obstruída por tecido cicatricial, formado durante processos infecciosos, geralmente, causados por gonococos. O tecido cicatricial dificulta a passagem do ovo em direção ao útero, ocorrendo, então, a implantação na mucosa da tuba uterina, caracterizando o quadro de **gravidez ectópica tubária** (Figura 19). Nesses casos, pode ocorrer ruptura da tuba uterina e hemorragia, provocando, inclusive, a morte da gestante, caso ela não seja, prontamente, atendida e submetida à intervenção cirúrgica.

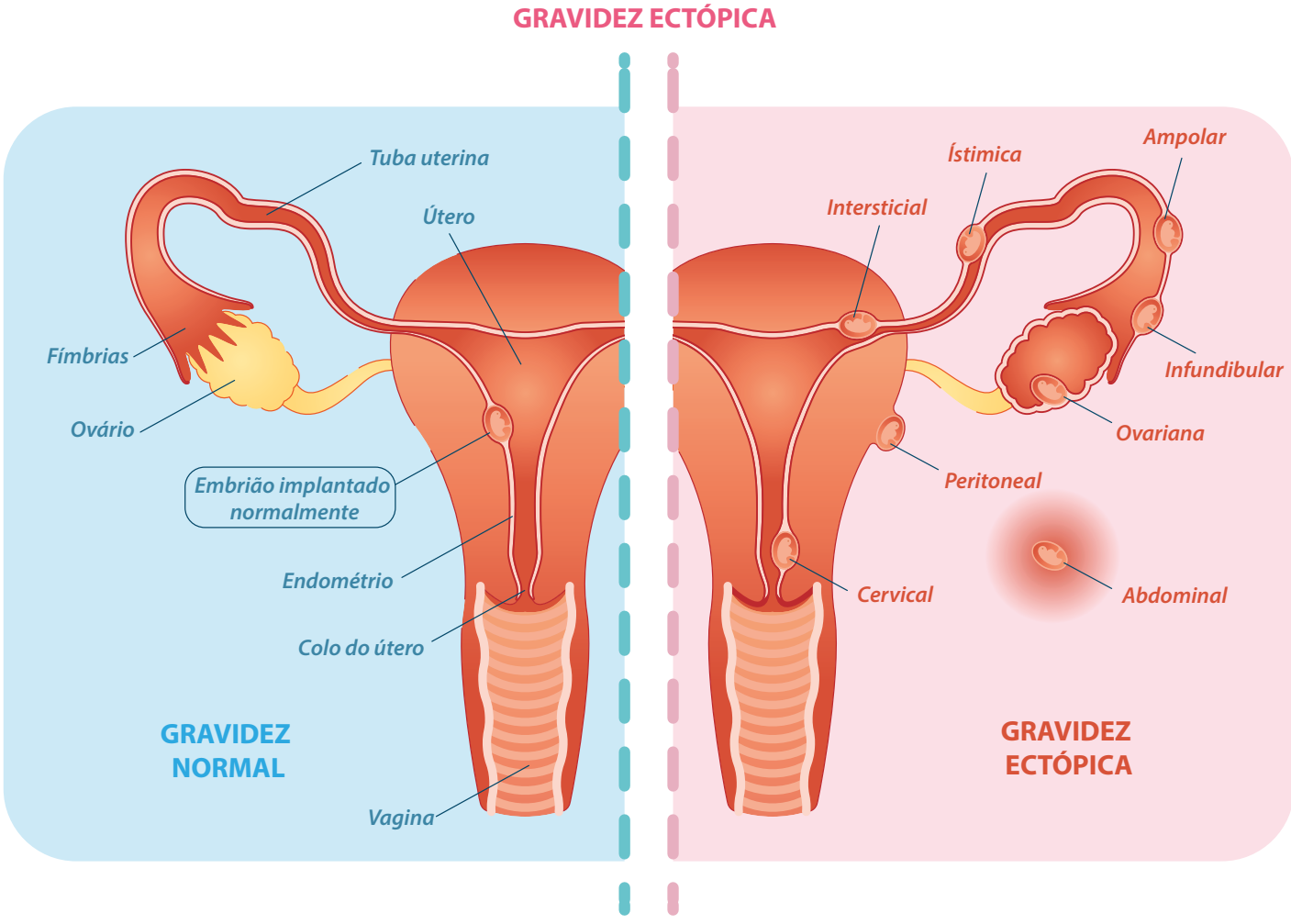


Figura 19 - Gravidez normal e gravidez ectópica

Descrição da Imagem: à esquerda, em um fundo azul, vista parcial de um útero, representado com cores avermelhadas, e a tuba uterina esquerda, em que o embrião se fixou, adequadamente, no endométrio uterino. À direita, em um fundo rosa, possíveis locais de fixação do embrião, nos casos de gravidez ectópica.

A ligadura das tubas uterinas é um dos métodos de controle de natalidade. Consiste num procedimento cirúrgico em que um pequeno segmento da tuba uterina é retirado, ligando-se (obstruindo), cirurgicamente, à tuba (Figura 20). Tal procedimento impede que os espermatozoides e o ovócito se

encontrem, consequentemente, impedindo a fecundação. Em mulheres com tubas ligadas, os ovócitos desintegram-se e são reabsorvidos pelas células da mucosa tubária.

TIPOS DE LAQUEADURA

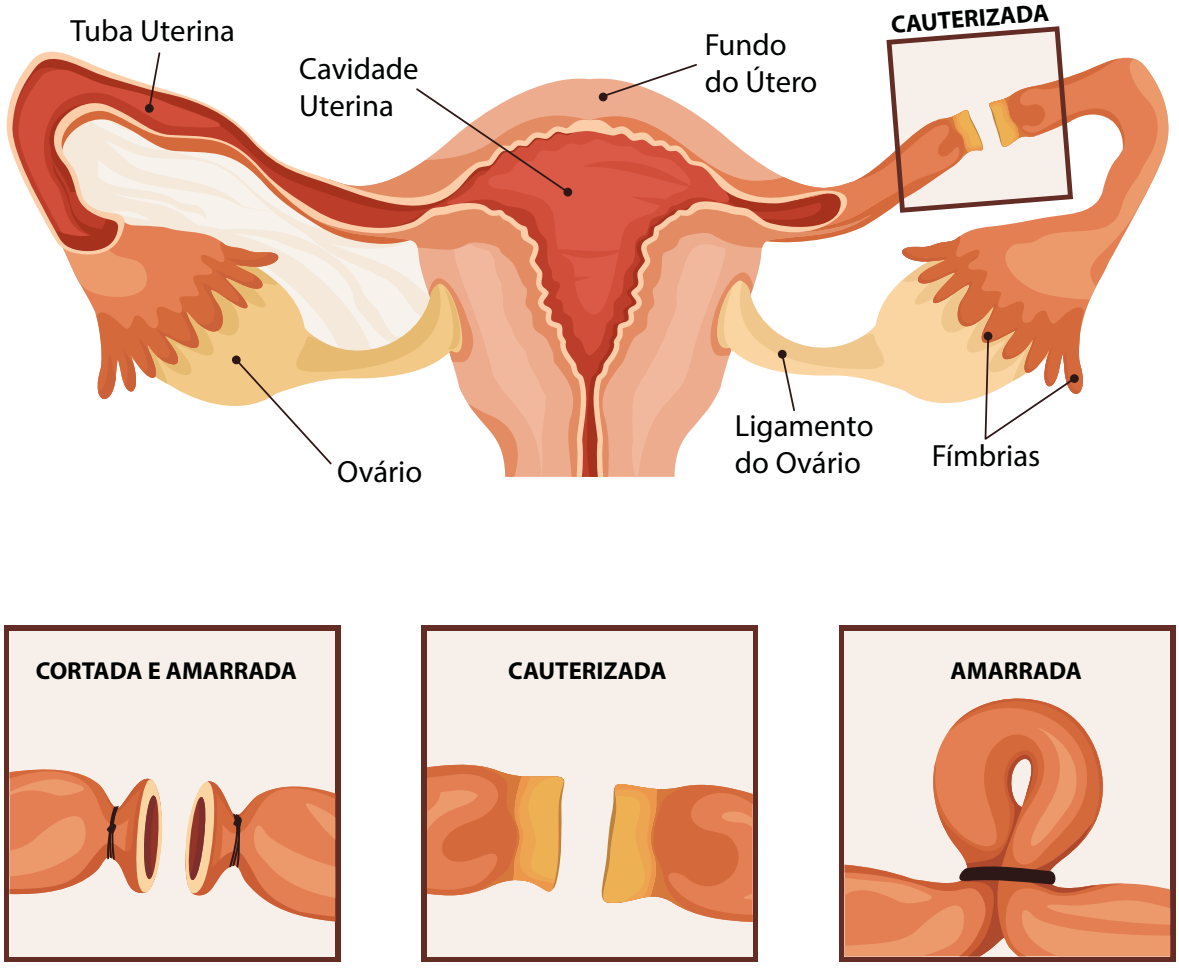


Figura 20 - Tipos de laqueadura

Descrição da Imagem: útero esquemático, colorido em tons avermelhados, visto até a altura do colo. Logo abaixo, representados em quadros, são mostradas três possíveis metodologias para a realização de laqueadura: corte seguido de amarração, cauterização e constrição (amarrado). Nesse procedimento, as tubas uterinas são rompidas para evitar que exista um canal de comunicação entre o ovário e o útero.

O **útero**, órgão ímpar, muscular e oco, possui o tamanho e o formato de uma pera pequena e está localizado na pelve menor, entre o reto e a bexiga, preso, transversalmente, pelos seus ligamentos largos às paredes pélvicas laterais. O útero tem por função sediar a implantação e o amadurecimento do embrião. Pode-se dizer, também, que o útero participa do mecanismo do nascimento, por meio da contração de suas paredes e consequente expulsão do feto.



A cavidade uterina, na altura do corpo do útero, tem a forma de uma fenda triangular de base superior, a qual se dilata, aproximadamente, no terceiro mês de gravidez. No colo, a cavidade uterina é fusiforme, mais estreita, e é denominada canal da cérvix. Essa região não se dilata até o parto. A cavidade uterina passa por mudanças cíclicas associadas à menstruação. Distinguem-se, na parede uterina, três camadas: o perimétrio, o miométrio e o endométrio.

O **ciclo menstrual** é o processo que ocorre com as mulheres desde a menarca (primeira menstruação) até a menopausa (processo de encerramento do ciclo), no qual há alterações fisiológicas, ocasionadas por altos e baixos, nas taxas hormonais; cada ciclo dura cerca de 28 dias. Nesse período, também ocorrem alterações nos ovários e no endométrio uterino (Figura 21).

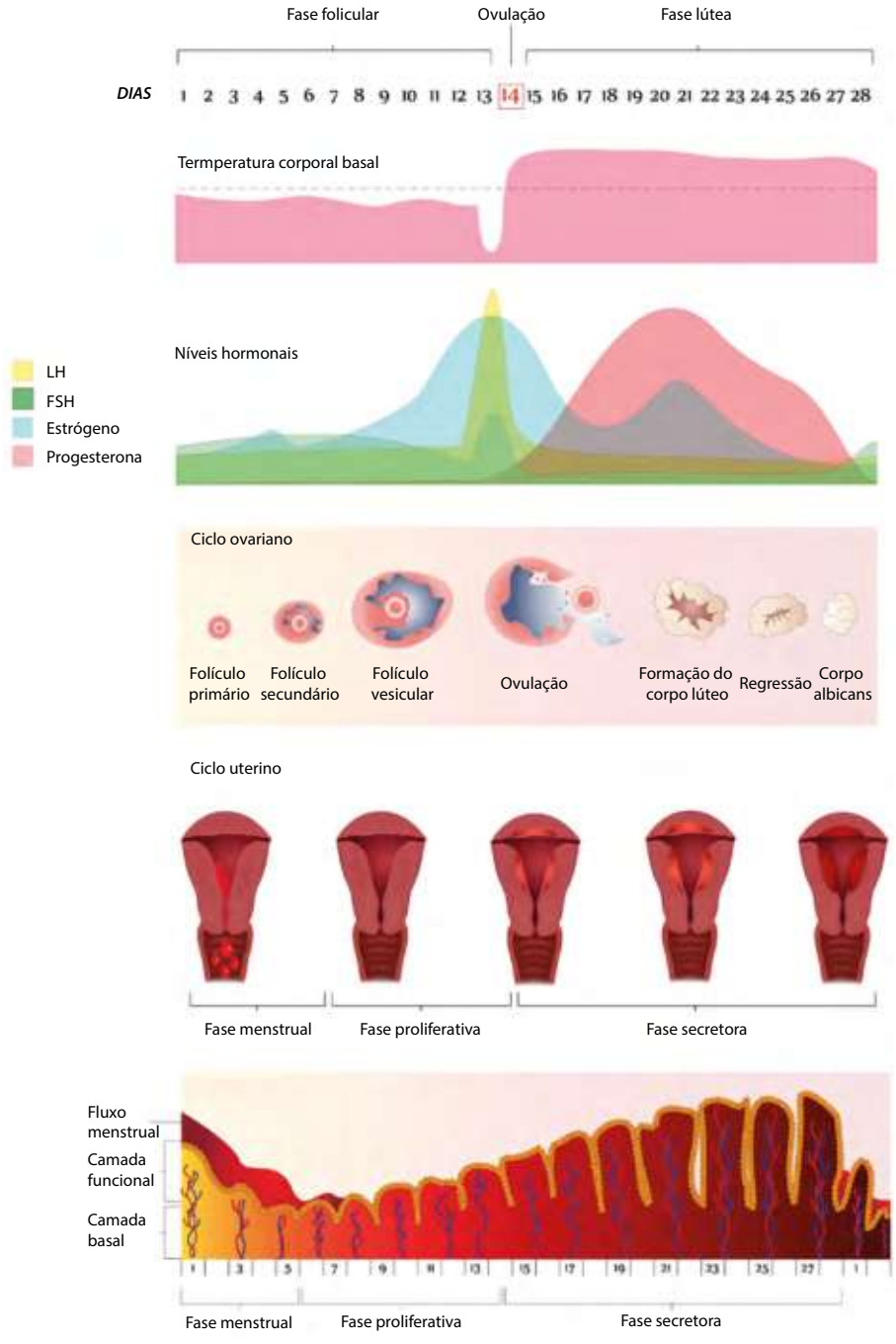


Figura 21 - Ciclo menstrual em dias; variação na temperatura basal corpórea, variações nos níveis hormonais, ciclo ovariano e ciclo uterino

Descrição da Imagem: fluxograma com as etapas e os principais eventos do ciclo menstrual. Acima, na figura, estão representados os dias do ciclo menstrual, contados de 1 a 28. O período folicular compreende do primeiro ao 13º dia. No dia 14, está indicada a ovulação. Entre os dias 15 e 28 está indicada a fase lútea. Logo abaixo, encontra-se um gráfico da variação da temperatura corporal ao decorrer desses dias. Nesse gráfico, é possível perceber que há uma queda na temperatura uterina, no período próximo à ovulação. Na sequência, está um gráfico que indica a variação dos hormônios FSH (em verde), LH (em amarelo), progesterona (em rosa) e estrógeno (em azul). O pico de LH, FSH e estrógeno é coincidente com a ovulação, já a progesterona tem seu pico, posteriormente, na fase lútea. Abaixo, está representado o ciclo ovariano, onde o ovócito II é liberado. Na sequência, estão representadas as variações uterinas, em que é possível notar a descamação do endométrio. Abaixo do ciclo uterino, está representado um gráfico que mostra a descamação uterina ao longo dos dias, em cores vermelhas.

O primeiro dia do ciclo corresponde ao início do fluxo menstrual, que perdura por alguns dias. O fluxo menstrual consiste na descamação de parte do endométrio, havendo sangramento (menstruação). O material que é eliminado apresenta células, sangue, glândulas e o ovócito secundário não fecundado.

Em torno do 14º dia do ciclo menstrual, ocorre a chamada ovulação, que é a liberação do ovócito II. Aproximadamente, os três dias que antecedem a liberação do ovócito, assim como, aproximadamente, os três dias posteriores, fazem parte do período do ciclo em que a mulher está fértil e apresenta chances de engravidar, caso ocorra ato sexual desprotegido ou contato da vagina com esperma (LUPIÃO; OKAZAKI, 2011). Ao longo dos dias posteriores à ovulação, o endométrio vai se tornando mais espesso, estimulado por hormônios ovarianos. Caso ocorra a fecundação, forma-se um embrião, que se aloja no endométrio; sem a fecundação, parte do endométrio se desprende, ocorrendo a menstruação.

É importante lembrar que, no início de cada ciclo menstrual, um ovócito I é estimulado à maturação, formando o folículo ovariano (folículo De Graaf), que é constituído pelo ovócito I (célula ainda diploide) envolto por células foliculares que são estéreis. Durante este processo de maturação, o ovócito I origina o ovócito II (célula já haploide, o óvulo) e uma célula estéril, o corpúsculo polar. Com o desenvolvimento das células foliculares, o folículo se rompe e libera o ovócito II de seu interior, caracterizando a ovulação.

As células foliculares remanescentes convertem-se no corpo lúteo (ou corpo amarelo), responsável pela produção de hormônios que mantém uma suposta gravidez. Caso o óvulo não seja fecundado, o corpo lúteo será, posteriormente, transformado no corpo albicans, de menor tamanho e que deixa de produzir hormônios.

A hipófise anterior regula a atividade dos ovários, por meio de duas gonadotrofinas, os hormônios FSH (hormônio folículo estimulante) e LH (hormônio luteinizante). O FSH estimula o amadurecimento do folículo ovariano, que produz o hormônio estrógeno. O LH também regula o amadurecimento dos folículos e a secreção do hormônio progesterona.

O ciclo menstrual é resultado da secreção alternada destes hormônios e dos hormônios ovarianos: estrógeno e progesterona. Durante o ciclo menstrual, os níveis de todos esses hormônios variam, acarretando alterações no folículo e no endométrio. Algumas fases podem ser consideradas na produção dos hormônios e as correspondentes respostas do organismo feminino, são elas: fase menstrual, fase proliferativa, fase secretora e fase pré-menstrual (Figura 21).

- **Fase menstrual**: no início do ciclo menstrual, a hipófise secreta maiores quantidades de FSH, hormônio que promove o crescimento de folículos nos ovários, acarretando considerável secreção de estrogênio.
- **Fase proliferativa** (**estrogênica**): a grande quantidade de estrogênio inibe a secreção de FSH pela hipófise. Por meio de um processo de feedback negativo, com o forte declínio na produção do FSH, há, novamente, o estímulo à liberação de grandes quantidades de LH e FSH. Nesse momento, os níveis de estrógeno diminuem. O aumento súbito da secreção de FSH e LH provoca o rápido desenvolvimento final de um dos folículos ovarianos e a sua ruptura: então, ocorre a ovulação.
- **Fase secretora** (**lútea**): o corpo lúteo, resultante do folículo, inicia a produção de grandes quantidades de progesterona e de estrógeno, os quais atuam no endométrio,

provocando seu espessamento. O estrógeno estimula a proliferação das células do endométrio; a progesterona prepara o útero para receber o embrião, determinando o aumento da vascularização e da quantidade de glândulas no endométrio. Novamente, os dois hormônios inibem a hipófise, diminuindo a taxa de secreção dos hormônios FSH e LH.

- **Fase pré-menstrual**: a queda nas taxas de FSH e de LH provoca a involução do corpo lúteo, de modo que a secreção de estrógeno e da progesterona cai para níveis muito baixos. Nesse momento, ocorre a menstruação. Com a queda nos níveis de progesterona e de estrógeno, a hipófise, que estava inibida, inicia, novamente, a secreção de FSH, começando um novo ciclo.



Como vimos anteriormente nesta unidade, para que ocorra uma gravidez, é necessário acontecer a fecundação, resultado da união do espermatozoide com o ovócito II, que ocorre na tuba uterina. Sinais químicos atrativos, secretados pelo ovócito e pelas células foliculares circundantes, guiam os espermatozoides capacitados (quimiotaxia dos espermatozoides) para o ovócito.

Na fecundação (ou fertilização), ocorre uma sequência de eventos moleculares que se inicia com o contato entre um espermatozoide e um ovócito e termina com a mistura dos cromossomos maternos e paternos, na metáfase da primeira divisão mitótica do zigoto, um embrião unicelular. Assim, podemos organizar a fertilização nos seguintes eventos (Figura 22):

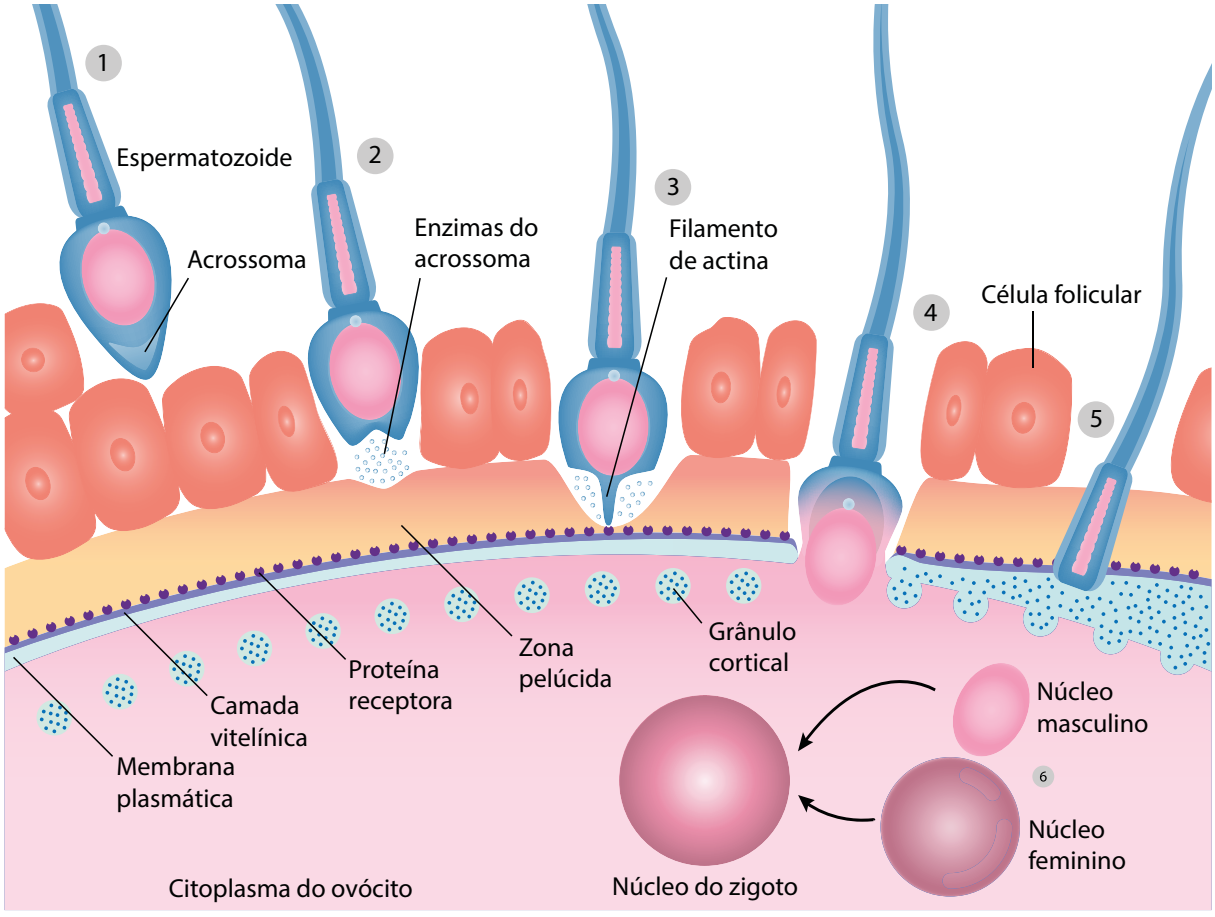


Figura 22 - Etapas da fertilização

Descrição da Imagem: fertilização: (1) espermatozoide, representado em azul, entra em contato com o ovócito (representado apenas, parcialmente, em superfície), na corona radiata (camada superficial, representada por células cubiodes, coloridas em tons alaranjados); (2) enzimas do acrossoma auxiliam na penetração da zona pelúcida (camada contínua, situada abaixo da zona pelúcida, representada por tons pasteis); (3) formação do filamento de actina (representado como um filamento azul a partir do acrossoma); (4) fusão das membranas plasmáticas do ovócito e do espermatozoide; (5) degeneração da cauda do espermatozoide; (6) fusão dos pronúcleos e formação do zigoto.

- passagem dos espermatozoides através da corona radiata.
- penetração da zona pelúcida.

Logo que o espermatozoide penetra a zona pelúcida, ocorre uma reação zonal - uma mudança nas propriedades da zona pelúcida que a torna impermeável a outros espermatozoides. A composição desta cobertura de glicoproteína extracelular muda após a fertilização.

- fusão das membranas plasmáticas do ovócito e do espermatozoide.
- término da segunda divisão meiótica e formação do pronúcleo feminino (a partir do ovócito maduro).
- formação do pronúcleo masculino (a partir do núcleo do espermatozoide).
- fusão dos pronúcleos (Figura 23) e formação do zigoto.

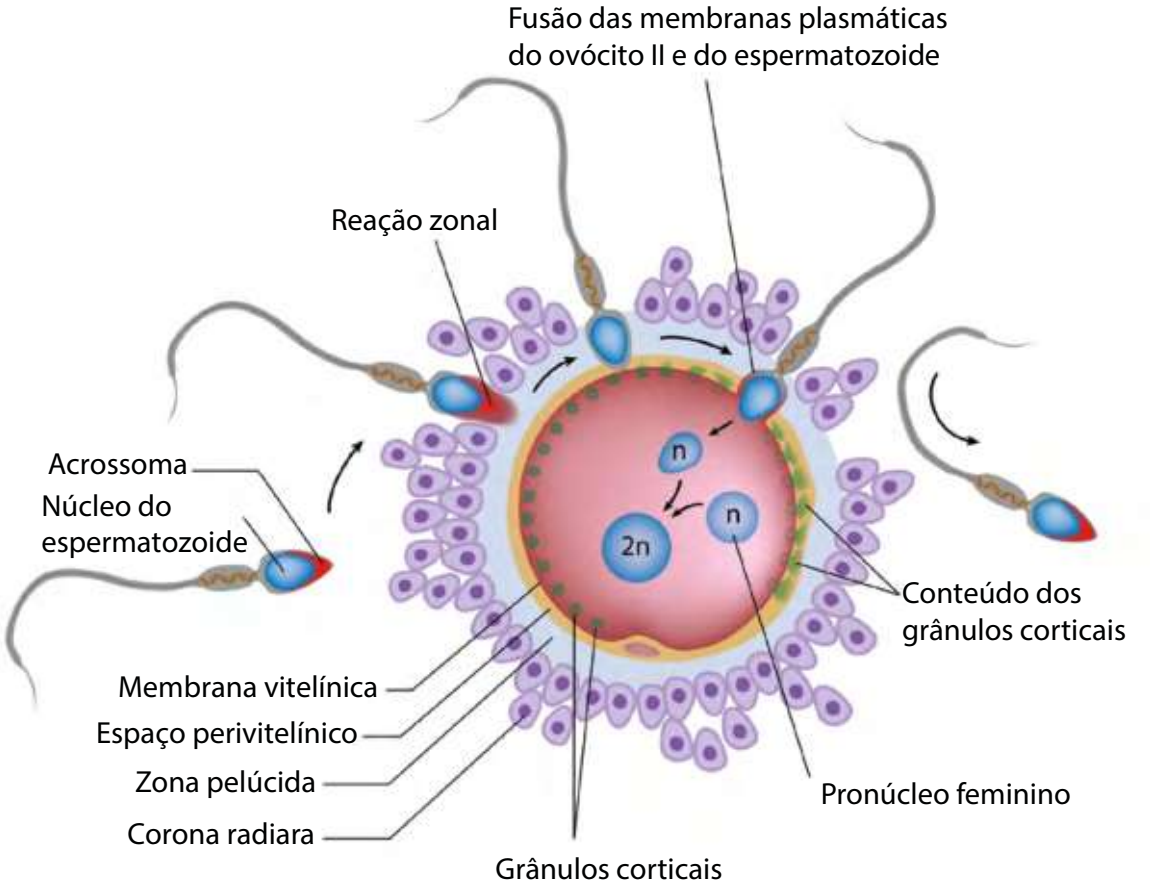


Figura 23 - Fertilização de um ovócito II por um espermatozoide

Descrição da Imagem: um espermatozoide, representado em cinza, com núcleo azul e acrossoma vermelho, entra em contato com a zona pelúcida do ovócito II (célular justapostas, cuboides e roxas) e desencadeia a reação zonal; ocorre a fusão das membranas plasmáticas do ovócito II e do espermatozoide que o fecundou; ocorre a fusão nuclear e a formação do zigoto.

A partir desse momento, o zigoto passa por rápidas e sucessivas divisões mitóticas (clivagem), resultando um aumento no número de células. Um fator inicial de gravidez, proteína imunossupressora, é secretada pelas células embrionárias e surge no soro materno de 24 a 48 horas após a fertilização. O fator inicial de gravidez é a base do teste de gravidez, durante os dez primeiros dias de desenvolvimento.

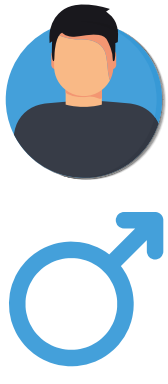
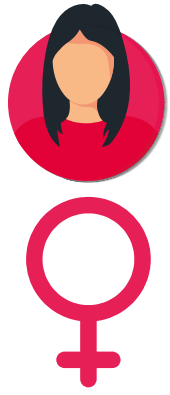


Vamos conhecer um pouco melhor os métodos contraceptivos? Muitas vezes, paramos na pílula e na camisinha masculina, mas a verdade é que existe uma infinidade de métodos alternativos disponíveis para evitar uma gestação não planejada. Vem conferir!

Como você pode perceber, nesta unidade, nós nos aprofundamos no conhecimento acerca do corpo humano. Em breve, você será um(a) nutricionista e, por isso, é de fundamental importância que você reconheça os eventos que envolvem a reprodução de nossa espécie. Isso porque, por exemplo, as necessidades nutricionais de uma mulher podem variar ao longo de seu ciclo menstrual. Ou, ainda, será necessário que você leve em consideração os efeitos hormonais ao montar um cardápio para seus pacientes.

Mapa de autoaprendizado

No quadro a seguir, aponte as diferenças entre a gametogênese em homens e mulheres e, depois, cite os órgãos que compõem o sistema reprodutor masculino e feminino.

		
Gametogênese	Espermatogênese - - -	Ovogênese - - -
Órgãos do Sistema Reprodutor		
Possíveis necessidades nutricionais específicas		

MAPA MENTAL

1. A gametogênese em homens e mulheres ocorrem com algumas semelhanças, entretanto, também, apresentam muitas diferenças. Acerca deste assunto, podemos afirmar que:

   a) Tanto em homens e em mulheres, a gametogênese tem início na adolescência, em uma fase que é conhecida com o nome de puberdade.

   b) A gametogênese masculina ocorre nos túbulos seminíferos.

   c) A gametogênese feminina, assim como na masculina, produz quatro células haploides funcionais por mês.

   d) O hormônio folículo estimulante (FSH) atua apenas na maturação dos gametas feminino, uma vez que é o responsável por estimular a maturação do folículo.

   e) Ainda na vida intrauterina, o ovócito II entra na meiose I e é pausado na anáfase.

2. Entre homens e mulheres, os sistemas reprodutores apresentam grandes diferenças, de modo a possibilitar a geração de uma nova vida. Sabendo disso, classifique os termos a seguir, conforme pertencendo ao Sistema Reprodutor Feminino (1) ou Masculino (2).

   ( ) ovários

   ( ) epidídimo

   ( ) tuba uterina

   ( ) ducto deferente

   ( ) próstata

   A sequência correta de preenchimento é:

   a) 1 - 1 - 1 - 1 - 2.

   b) 1 - 2 - 1- 2 - 1.

   c) 2 - 1 - 2 - 1 - 2.

   d) 1 - 2 - 1 - 2 - 2.

   e) 1 - 1 - 2 - 2 - 2.

3. Os sistemas reprodutores feminino e masculino apresentam muitas diferenças, as quais compreendem tanto a parte anatômica quanto funcional desses sistemas. Entretanto existe um órgão em comum entre homens e mulheres: a uretra. Sobre a uretra masculina e feminina, responda:
   a) Cite uma semelhança entre a uretra feminina e masculina.
   b) Cite uma diferença entre a uretra feminina e masculina.

4. Existem muitos métodos contraceptivos diferentes utilizados, atualmente. Entre eles, está a **vasectomia**. Esta ligadura dos canais deferentes interfere, propositalmente, na fertilidade masculina.
   a) Em que fase da espermatogênese a ligadura interfere?
   b) Como se dá esta interferência na fertilidade masculina?

MEU ESPAÇO

Desenvolvimento Embrionário: da Fecundação ao Nascimento

Dra. Eloiza Muniz Caparros

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, você terá a oportunidade de estudar mais profundamente as etapas que compreendem o desenvolvimento humano, desde a fecundação, ou fertilização, até o final do período gestacional. Você verá que o período gestacional pode ser dividido em etapas distintas, conforme o objetivo em questão. Além disso, você conhecerá os principais eventos que ocorrem em cada um desses períodos, caracterizando-os e os diferenciando.

Seja bem-vindo(a) e bons estudos!

Em breve, você será um(a) nutricionista. Entre os seus pacientes, certamente, você atenderá gestantes e lactantes. Mas, você já acompanhou uma gestação de perto? Se sua resposta é sim, você deve saber que não é possível identificar, por meio de ultrassonografia, o sexo do bebê nas primeiras semanas de gravidez. Mas por que isso acontece? E como os bebês se desenvolvem no útero?

A Embriologia é o ramo da Biologia e da Medicina que se encarrega de responder estas questões. Isso porque a embriologia estuda o desenvolvimento de seres vivos desde a fecundação até o final do período embrionário. Quando falamos de embriologia humana, estamos nos referindo aos dois primeiros meses de gestação.

O desenvolvimento humano é um tema que sempre atraiu a nossa atenção por fazer parte de nossa própria origem. Desde Aristóteles até a medicina atual, o estudo dos embriões evoluiu bastante e, atualmente, podemos contar com técnicas de monitoramento gestacional bastante conhecidas, como o ultrassom.

Antes de iniciarmos os conceitos propriamente ditos, conheceremos um pouco melhor um ultrassom gestacional. Para isso, observe a imagem a seguir e/ou acesse o link proposto e/ou assista ao vídeo (se preferir, assista a partir de 2:43s).

Vídeo "Ultrassonografia - Exames", do canal Dráuzio Varella. O vídeo mostra o exame gestacional passo a passo. Dê ênfase a partir de 2min43s. Em ambos os casos (imagem e vídeo), você consegue afirmar em qual fase da gestação os bebês estão? Quais critérios você utilizaria para isso?

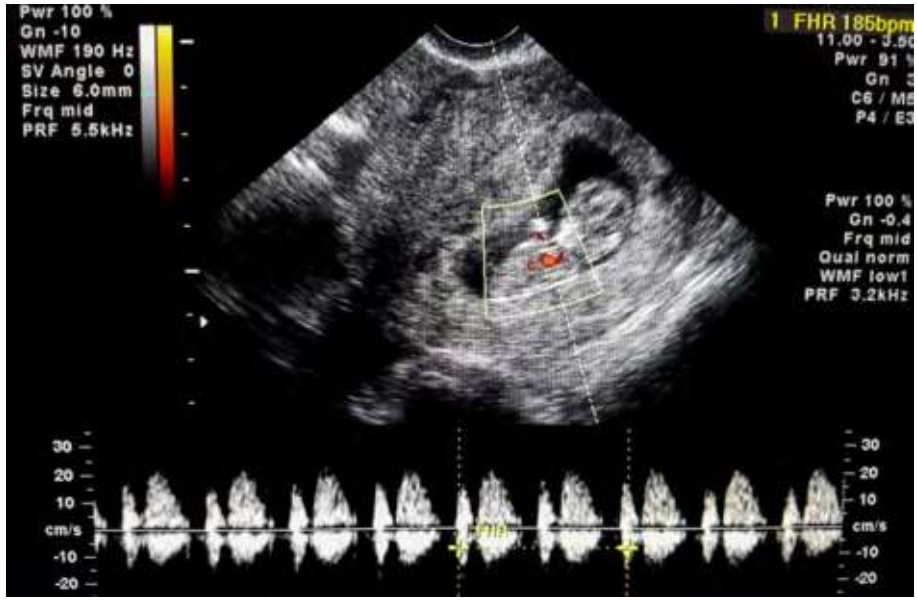


Figura 1- Ultrassom gestacional padrão - contornos do bebê, frequência cardíaca (no gráfico na parte de baixo da imagem) e, em destaque, localização do coração do feto

Descrição da Imagem: fotografia de ultrassom de início de gestação. É possível ver, ao centro da figura, uma imagem em forma de leque aberto e, na parte mais larga do leque, os contornos do corpo do feto. Na base da figura, observa-se a frequência cardíaca expressa por meio de um gráfico de frequência ao longo do tempo

A partir da Figura 1 e do vídeo "Ultrassonografia - Exames", podemos perceber que a gestação humana, com cerca de 280 dias, é um período bastante crítico para o desenvolvimento humano. Nesse período, tanto a gestante quanto o embrião e, posteriormente o feto, precisam de cuidados e atenções especiais, inclusive, no aspecto nutricional. Por isso, conhecer os eventos que envolvem o desenvolvimento humano é de fundamental importância, haja vista que as necessidades nutricionais podem mudar ao longo de cada fase da vida. Agora que você já sabe disso, anote, em seu Diário de Bordo, quais seriam, em sua opinião de futuro(a) nutricionista, as principais necessidades nutricionais de uma mãe, em seu primeiro trimestre de gestação, bem como quais seriam as possíveis complicações ou os problemas nutricionais que poderiam ser decorrentes de uma alimentação desequilibrada nesse período gestacional.

DIÁRIO DE BORDO



Para iniciarmos nossos estudos em relação ao desenvolvimento humano, primeiramente, dividiremos, didaticamente, a gestação humana. A maneira mais comum de divisão do período gestacional é por trimestre: primeiro, segundo e terceiro trimestres, ou seja, três intervalos de três meses (SCHOENWOLF *et al.*, 2016). Entretanto, do ponto de vista embriológico, podemos, também, subdividir o desenvolvimento pré-natal em três fases: período do zigoto (ou pré-embrionário), período embrionário e período fetal (Figura 2).

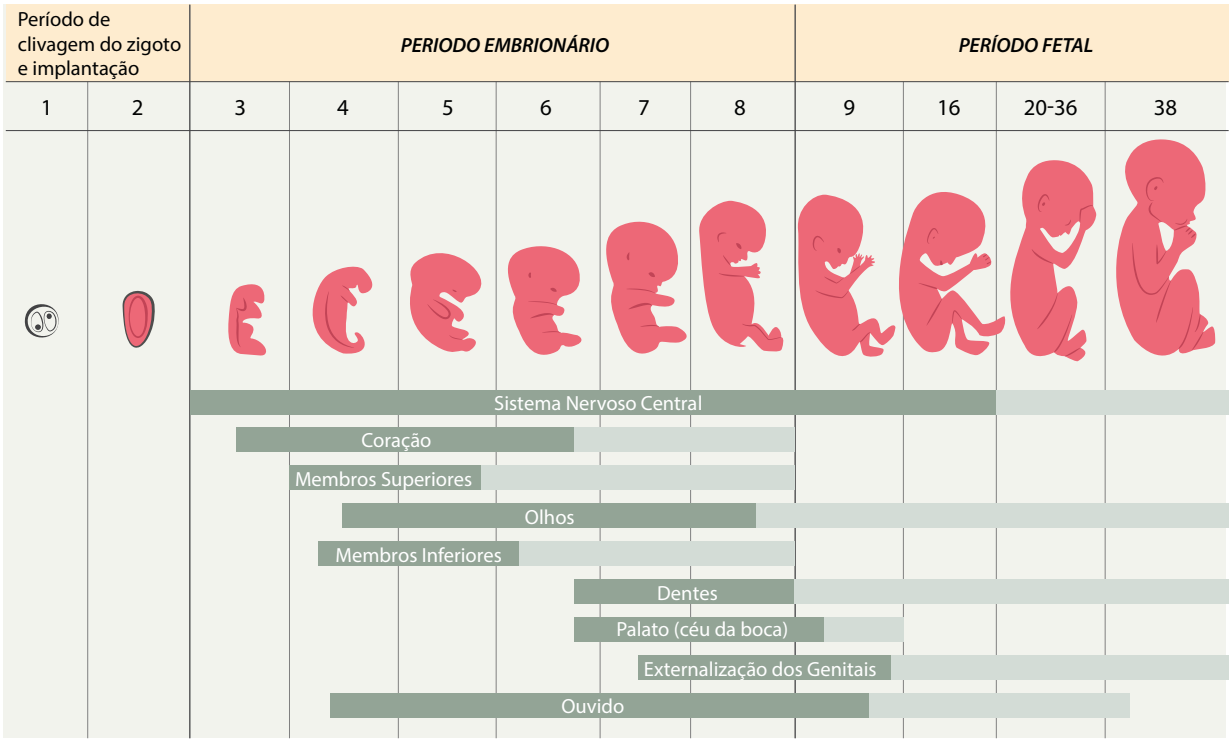


Figura 2 - Divisão do desenvolvimento humano em três períodos: pré-embrionário (ou zigótico), embrionário e fetal

Descrição da Imagem: a figura mostra um infográfico com os períodos do desenvolvimento humano: pré-embrionário (ou zigótico) - semanas 1 e 2 de gestação; embrionário - semanas 3 a 8 de gestação; e fetal - semanas 9 a 38 de gestação, representados, respectivamente, em colunas, da esquerda para a direita. Abaixo dos números das semanas encontram-se as imagens do zigoto, representado por um círculo preto com duas figuras ovaladas e do embrião e feto, representados por figuras de cor rosa, que variam da forma ovalada (3 semanas de gestação) até as formas de um feto humano totalmente desenvolvido (38 semanas de gestação). Mais abaixo, nas colunas, os principais órgãos e sistemas estão representados por barras de cor verde, na horizontal, e o tamanho das barras mais escuras representam as respectivas semanas em que são formados cada um. São eles: Sistema Nervoso Central (semana 3 - 16); coração e membros superiores (braços) (semana 3 - 6); olhos (semana 4 - 8); membros inferiores (pernas) (semana 4 - 6); dentes (semana 6 - 8); palato (céu da boca) (semana 6 - 9); externalização dos genitais (semana 7 - 9); ouvido (semana 4 - 9). A continuação das barras em verde claro representa a continuidade do desenvolvimento de cada órgão, ou sistema, como a formação do Sistema Nervoso Central; olhos, dentes e externalização dos genitais se estende até a trigésima oitava semana.

De maneira geral, podemos considerar que o primeiro período, denominado **pré-embrionário**, estende-se da fertilização até a formação do blastocisto e sua implantação na parede uterina uma semana após a fertilização (SCHOENWOLF *et al.*, 2016). Esse período compreende os estágios de zigoto, propriamente dito, mórula e blástula. É no estágio de blástula, por volta de quatro dias depois da fecundação, que ocorre a nidação (fixação do embrião no endométrio uterino).

Diferentes tipos de células-ovo no Reino Animal

Nosso estudo tem por base a reprodução e o desenvolvimento humano. Entretanto as células-ovo (ou zigoto) embrionárias podem apresentar uma classificação, conforme a quantidade de vitelo que possuem e, também, quanto à disposição desta substância no citoplasma celular. Assim, no Reino Animal, temos os seguintes tipos de célula-ovo (ou zigoto) (GARCIA; FERNANDEZ, 2001):

- Isolécito: vitelo é, uniformemente, espaçado (anelídeos, moluscos, equinodermas, platelmintos e nematodes).
- Alécito: praticamente sem vitelo (mamíferos).
- Mesolécito: vitelo disposto, moderadamente, no polo vegetal (anfíbios).
- Telolécito: vitelo denso e disperso, ocupando a maior parte da célula (moluscos cefalópodes, peixes, répteis e aves).
- Centrolécito: vitelo no centro do embrião (maioria dos insetos).

Não existe um acordo universal entre os cientistas a respeito de quando se inicia o **período embrionário** (SCHOENWOLF *et al.*, 2016). Alguns defendem que ele se inicia com a mórula em processo de clivagem, ou mesmo o zigoto. Outros usam o termo embrião somente após a implantação na parede do útero, ao final da primeira semana de gestação. Outros cientistas ainda usam o termo embrião apenas na quarta semana de gestação, após a formação tridimensional do disco embrionário e do estabelecimento de um plano corporal alongado (SCHOENWOLF *et al.*, 2016). Apenas para fins didáticos, aqui, trataremos o período embrionário com início na segunda semana de gestação, após a implantação.

Apesar da falta de consenso a respeito do início exato do período embrionário, podemos considerar que ele se encerra ao final da oitava semana de gestação, ou seja, ao final do segundo mês, após a fertilização (MOORE, 2008). A partir de então, dizemos que se inicia o **período fetal**, que se estende da 9ª semana até o nascimento, e é caracterizado pelo rápido crescimento do feto e da maturação funcional dos seus sistemas de órgãos (SCHOENWOLF *et al.*, 2016).

Ao observar a Figura 2, você pode perceber que, no período embrionário, que dura até a oitava semana, formam-se todas as estruturas corporais do embrião. Por isso, podemos dizer que o primeiro trimestre gestacional é o mais crítico quanto a riscos de aborto ou de malformações congênitas. De modo mais detalhado, podemos identificar as fases da embriogênese humana. Tipicamente, são reconhecidas seis (SCHOENWOLF *et al.*, 2016):

- Gametogênese.
- Fertilização ou fecundação.
- Clivagem.
- Gastrulação.
- Formação do plano corporal na configuração "tubo dentro de um tubo".
- Organogênese.

Agora que já dividimos o período gestacional em estágios, estudaremos cada uma dessas etapas de maneira mais detalhada. Estudamos a **gametogênese** e parte da **fertilização** na unidade anterior, por isso, retomaremos a estrutura dos gametas e mais detalhes da fecundação.

No Sistema Reprodutor Feminino, o ovário é o órgão responsável pela ovulação. Na ovulação, é liberado um ovócito II, célula formada a partir da meiose e que se encontra, antes da fertilização, estacionada em metáfase II (da meiose). Na ovulação (Figura 3), o ovócito II sai do ovário e está pronto para ser fertilizado por um espermatozoide.

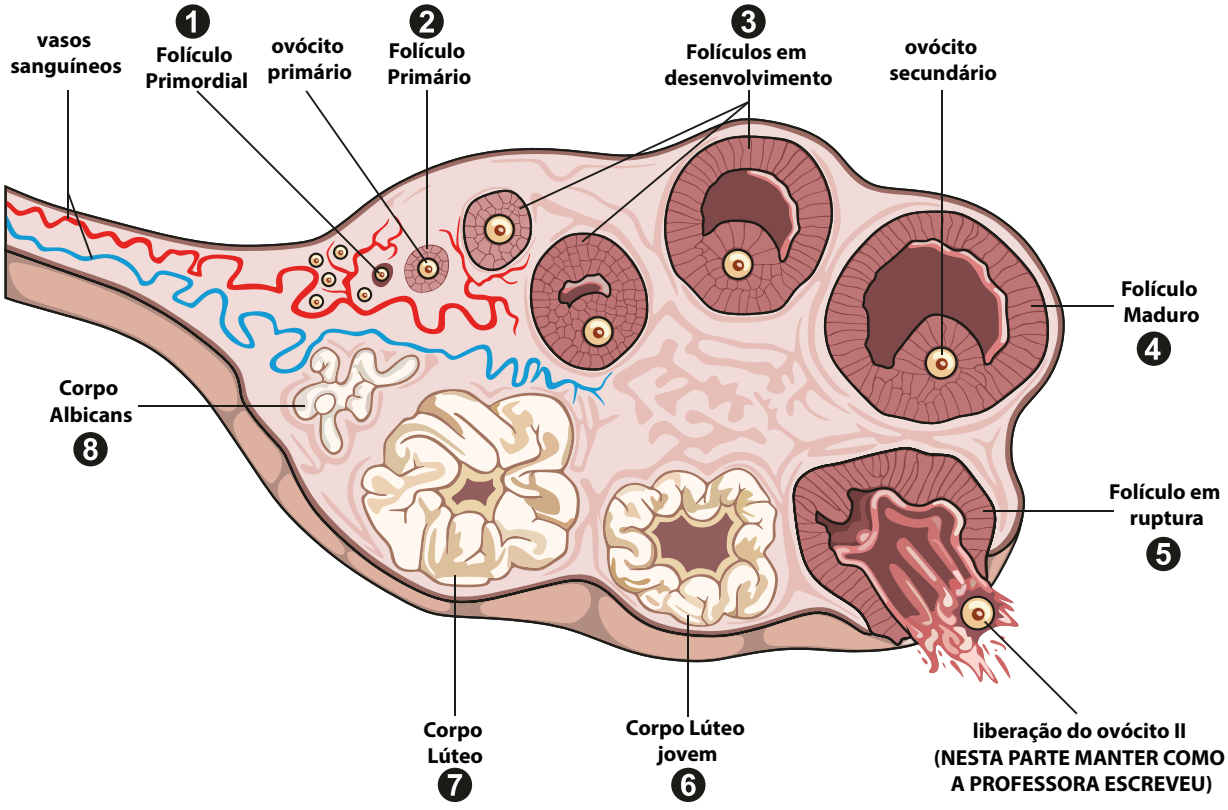


Figura 3 - Etapas da ovulação em um ovário

Descrição da Imagem: a imagem mostra o ovário esquerdo, órgão em formato de amêndoa, e parte do ligamento ovariano (à esquerda da figura). Do ligamento ovariano partem, em direção ao centro do ovário, dois vasos sanguíneos representados como um fio em zig zag, na cor azul e vermelho. Etapas que envolvem o processo de ovulação estão enumeradas de 1 a 8 e mostradas na periferia do ovário, no sentido horário. Na sequência: Folículo Primordial (1), folículo primário (2), folículo secundário (3), folículo maduro (4), ruptura do folículo (5) e liberação do ovócito II (6), formação do corpo lúteo (7) e do corpo albicans (8).

Na estrutura do espermatozoide (Figura 4), há o acrossoma, região de sua cabeça que possui enzimas específicas, com função análoga a um lisossomo. O acrossoma é formado pelo complexo de Golgi. As enzimas hidrolíticas do acrossoma iniciam o processo de fecundação. O núcleo do espermatozoide é sempre haploide (n). O espermatozoide possui centríolos, que organizam as estruturas do citoesqueleto e, também, organizam os microtúbulos que formam o flagelo. Na região próxima ao pescoço, há uma grande concentração de mitocôndrias, responsáveis pelo fornecimento de ATP para o batimento do flagelo.

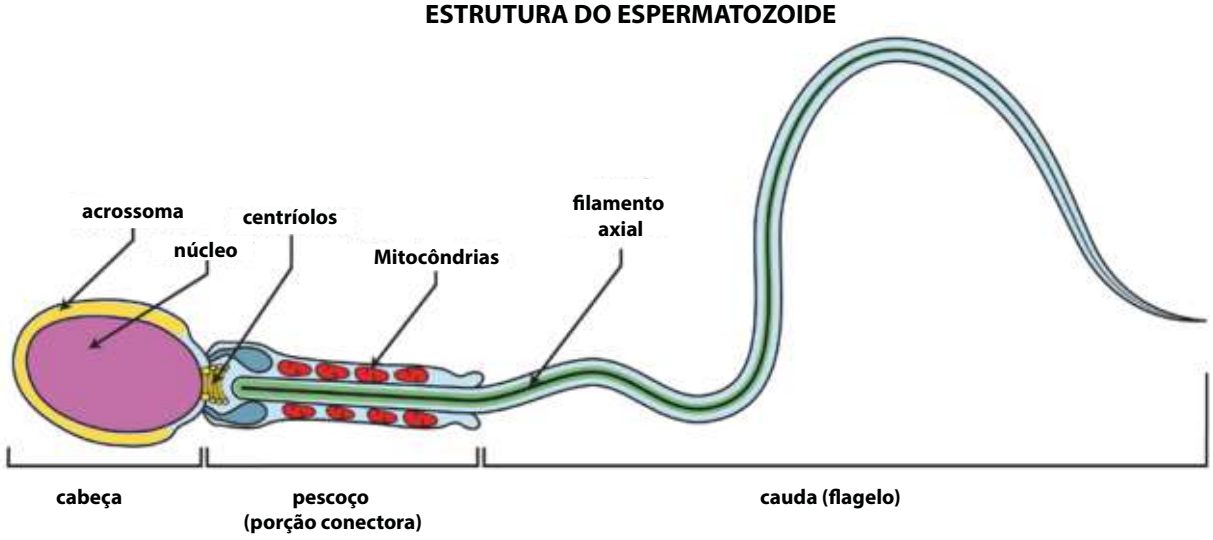


Figura 4 - Anatomia e morfologia de um espermatozoide

Descrição da Imagem: espermatozoide em posição horizontal, esquemático, em que são identificadas suas principais estruturas: cabeça, pescoço e cauda (flagelo). Na extremidade da cabeça, há o acrossoma, colorido de amarelo. Ao lado do acrossoma, em rosa, é possível identificar o núcleo. No pescoço, há os centríolos e as mitocôndrias. Do pescoço sai um filamento axial que se estende até a cauda e faz parte da estrutura interna do flagelo.

Caso alguma das partes (cabeça, peça conectora ou flagelo) apresente problemas em sua formação, isso pode acarretar esterilidade, visto que os espermatozoides passam a ser inviáveis. A Figura 5 mostra alguns dos problemas mais comuns encontrados em espermatozoides anormais.

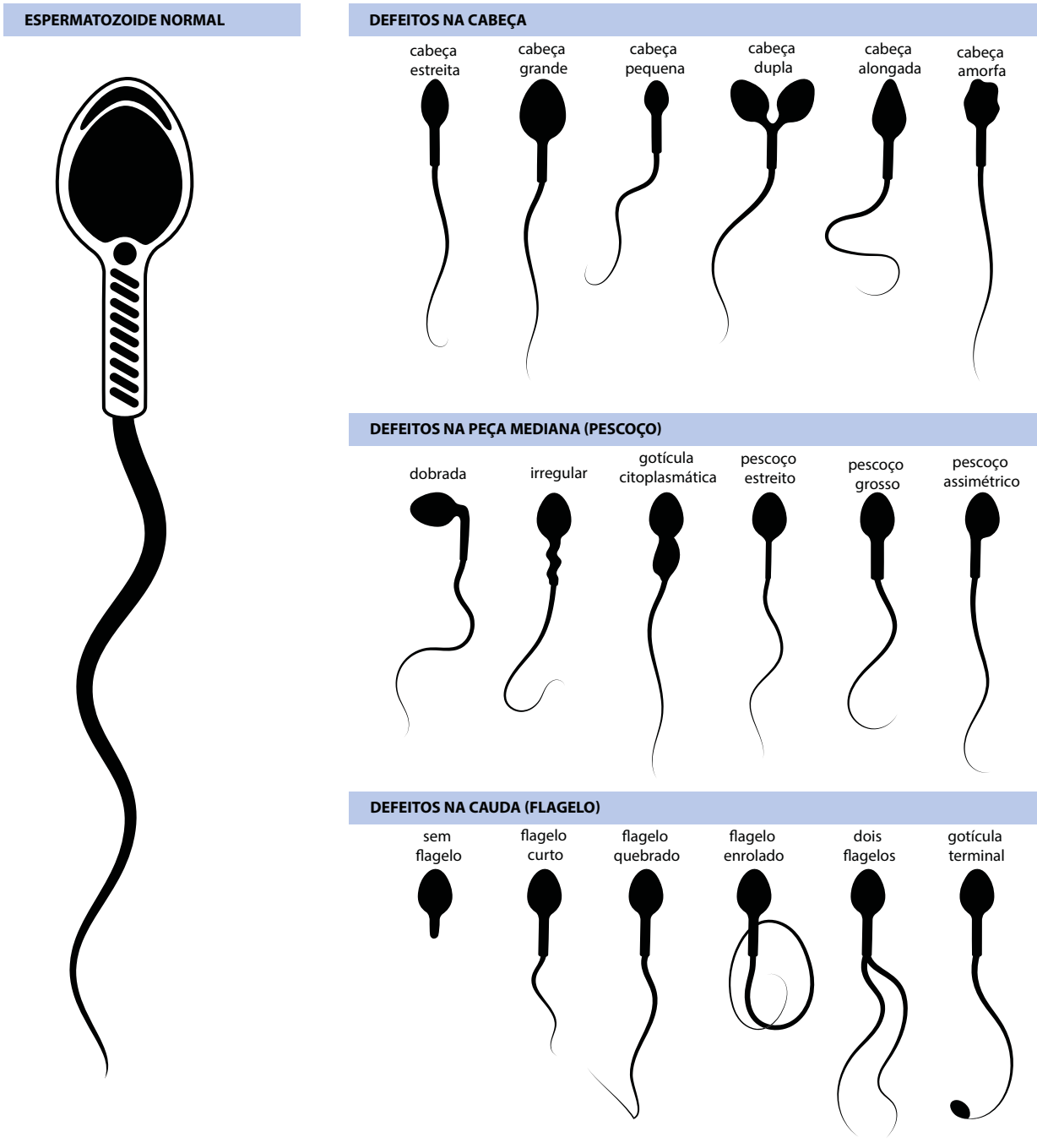


Figura 5 - Principais anormalidades encontradas nos espermatozoides

Descrição da Imagem: a figura mostra um espermatozoide normal, à esquerda, na cor preta. À direita são ilustrados espermatozoides anormais, classificados conforme o local de anormalidade. Na cabeça: espermatozoide de cabeça estreita, de cabeça grande, de cabeça pequena, com duas cabeças, com a ponta afilada e com a cabeça de formato irregular. No pescoço: pescoço dobrado, de formato irregular, com gotícula citoplasmática, pescoço fino, pescoço grosso, pescoço assimétrico. No flagelo: sem flagelo, flagelo curto, quebrado, enrolado, bifurcado (dois flagelos) e com gotícula terminal.

Quanto à morfologia do ovócito II (Figura 6), externamente, há uma região denominada corona radiata, formada por células foliculares do ovário que, anteriormente, tinham função endócrina (produziam estrógeno e progesterona) e que, a partir de então, têm função de quimiotaxia (atraem os espermatozoides, quimicamente). Ao lado da corona radiata está a zona pelúcida, camada gelatinosa, responsável pela monospermia. Isso significa que as reações químicas que ocorrem nessa camada garantem a fecundação do ovócito por apenas um espermatozoide, bloqueando a entrada dos demais.

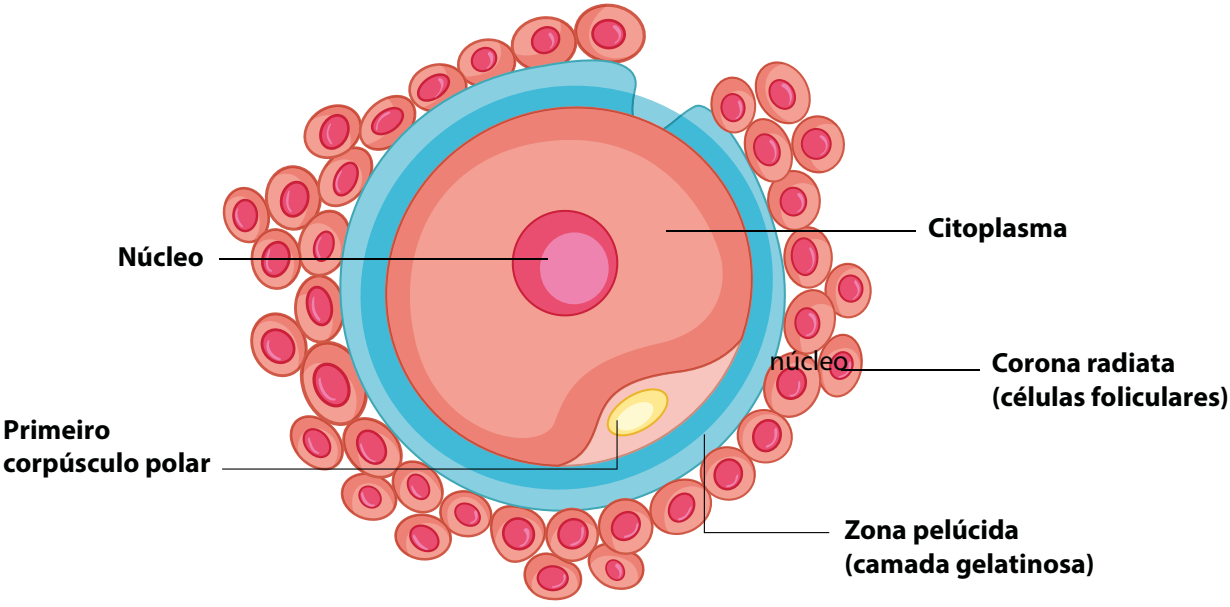


Figura 6 - Estrutura do ovócito II humano

Descrição da Imagem: ovócito II representado em formato circular e de coloração rosa, com um núcleo central em cor mais escura, com uma camada azul ao redor, que corresponde à zona pelúcida. Em volta da zona pelúcida, na porção mais externa, são representadas pequenas células em grande número, também na cor rosa, que correspondem à corona radiata.

A primeira região do espermatozoide que encontra o ovócito é o acrossoma (Figura 7). Logo que este encontro ocorre, o acrossoma libera as enzimas hidrolíticas, como a hialuronidase e a acrosina, que iniciam a digestão do filme gelatinoso que forma a zona pelúcida. Em seguida, ocorre o **processo acrossomal**, que consiste na formação de filamentos de actina do citoesqueleto do espermatozoide que promovem sua ligação com os receptores de membrana do ovócito II, em um esquema chave-fechadura, bastante específico. Isso garante o reconhecimento celular entre os gametas.

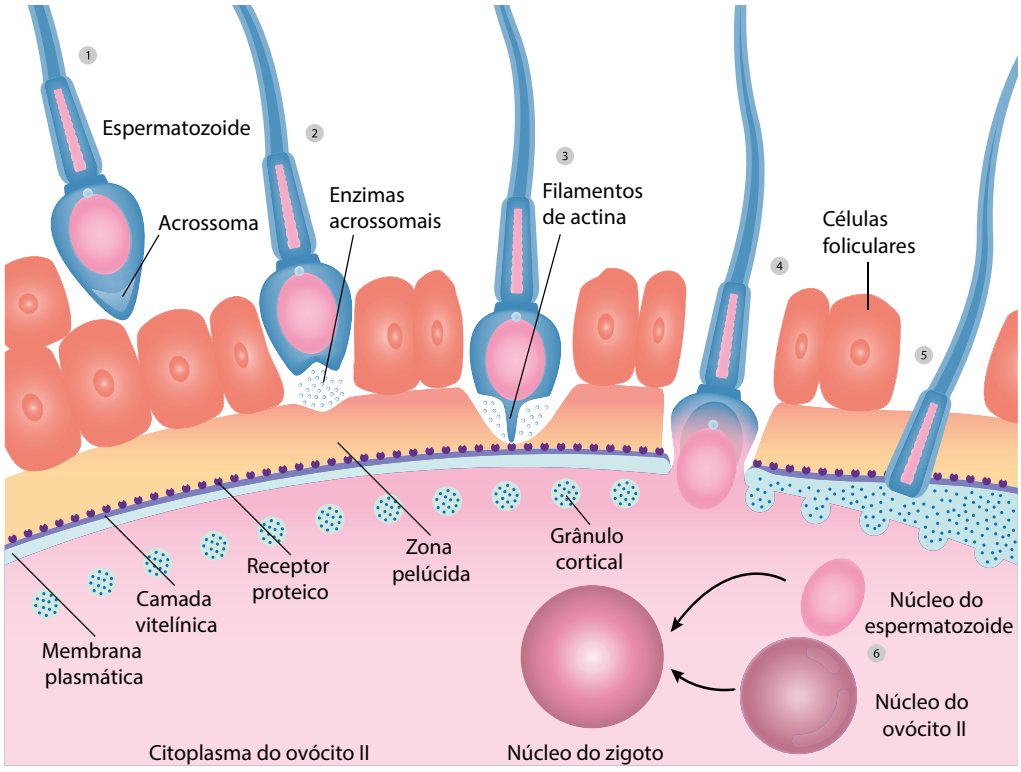


Figura 7 - Etapas do processo de fertilização

Descrição da Imagem: na figura, é representada parte da camada superficial do ovócito, em que é possível ver a entrada do espermatozoide no processo de fertilização. (1) Encontro do espermatozoide com as células da corona radiata. (2) Enzimas acrossomais digerindo a zona pelúcida. (3) formação de filamentos de actina que inicia a reação acrossomal. (4) penetração do espermatozoide no ovócito II. (5) Início da formação do envelope de fertilização. (6) Encontro dos núcleos do espermatozoide e do ovócito para formar o núcleo do zigoto.

Este reconhecimento desencadeia a entrada de sódio no meio intracelular, o que promove a despolarização da membrana. O íon sódio tem carga elétrica positiva, e o interior da célula é, predominantemente, negativo. A entrada de sódio muda as cargas elétricas na superfície da membrana do ovócito, fazendo com que os receptores de espermatozoides se desprendam da superfície da membrana. Sem receptores, outros espermatozoides não podem entrar no ovócito.

Herança Mitocondrial, ou Herança Materna

Você sabia que, geneticamente, você possui mais DNA proveniente de sua mãe do que de seu pai? Isso ocorre por causa da herança mitocondrial, ou herança materna, e está totalmente relacionado com o momento de fertilização. Quer saber como isso ocorre e como os cientistas utilizam o DNA mitocondrial em suas pesquisas? Então, aperte o play e confira o Podcast.

Além disso, há, também, a **reação cortical**, uma segunda reação química que ocorre devido à fertilização. A reação cortical forma o **envelope de fertilização**, formado a partir das secreções dos grânulos corticais (do ovócito). Quando os íons sódio entram na célula, eles promovem a saída de íons cálcio do retículo endoplasmático. O cálcio, agora no citoplasma, promove contrações nos filamentos de actina e miosina, os quais empurram as vesículas para liberar as secreções dos grânulos corticais, formando o envelope de fertilização. O envelope isola ainda mais o ovócito, impedindo a entrada de outros espermatozoides.

Gêmeos Sesquizigóticos, ou semi-idênticos

Quando um óvulo é fecundado por dois espermatozoides, simultaneamente, são formados três conjuntos de cromossomos (um da mãe e dois do pai), em vez de dois, e a gravidez não costuma se concretizar. Entretanto, em 2014, um caso de gêmeos idênticos de sexos diferentes foi registrado na revista científica "The New England Journal of Medicine". Os gêmeos são um menino e uma menina, idênticos no DNA materno, mas que não compartilham o DNA paterno. Por isso, os médicos e os cientistas que estudaram o caso acreditam que, nesse fenômeno raríssimo, o óvulo tenha sido fecundado, simultaneamente, por dois espermatozoides antes de ser dividido.

Para acessar, use seu leitor de QR Code.

Toda esta reação química na superfície do ovócito funciona como sinal para o término da meiose, uma vez que o ovócito estava estacionado em metáfase II. Desse modo, enquanto o espermatozoide penetra no ovócito, o conteúdo nuclear do gameta feminino passa pela anáfase II e pela telófase II, formando (momentaneamente) o óvulo. Quando o espermatozoide penetra no ovócito, ele deposita seu conteúdo nuclear e a base do centríolo. As mitocôndrias e o flagelo não entram no gameta feminino.

Observe que as mitocôndrias paternas NÃO penetram o ovócito II, ou seja, no zigoto não há mitocôndrias provenientes do espermatozoide. Isso significa que, geneticamente, temos mais DNA materno do que paterno, visto que a herança do DNA mitocondrial é, exclusivamente, materna.

Depois da fecundação, ocorre a cariogamia, ou anfimixia, que é o encontro dos núcleos masculino e feminino. Com a fusão dos núcleos, ocorre a fertilização. Após a fertilização, é formado o zigoto, que passa por sucessivas **clivagens** (divisões mitóticas) (Figura 8). As clivagens são uma série de rápidas divisões celulares que resultam, inicialmente, na formação da mórula, um pequeno agregado de células semelhante a uma amora e, a seguir, a formação do blastocisto, uma esfera oca de células que contém uma cavidade central (SCHOENWOLF *et al.*, 2016).

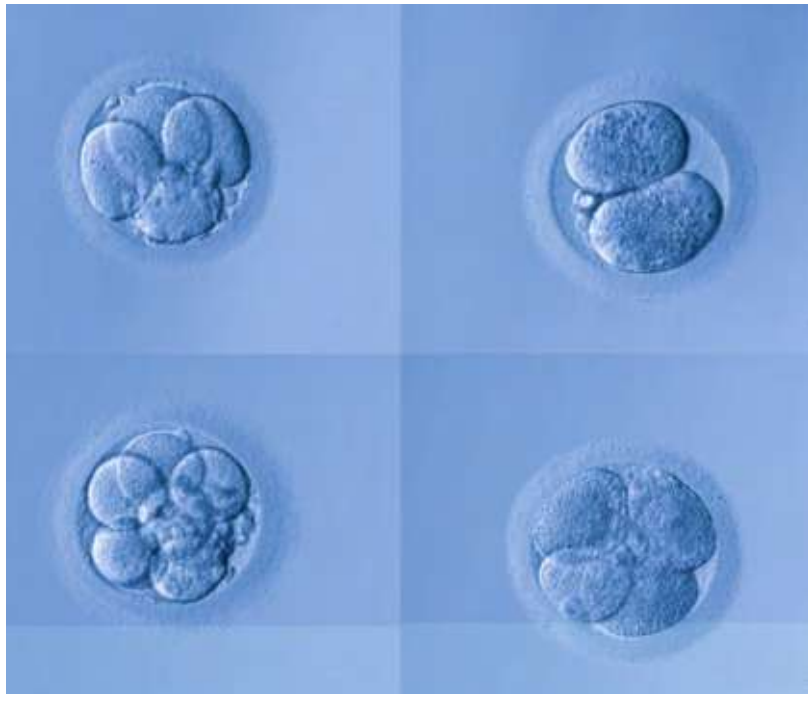


Figura 8 - Fotomicrografia das clivagens iniciais de um embrião humano fertilizado in-vitro

Descrição da Imagem: quatro aglomerados de células circulares, em divisão mitótica. As células são transparentes, e o fundo é azul. Todos os aglomerados são circulares e possuem o mesmo diâmetro.

É importante que você se atente para o fato de que a fertilização acontece na ampola da tuba uterina (Figura 9). Depois de fertilizado, como vimos, o ovócito termina a meiose e, em união com o núcleo espermático, se transforma em zigoto. O zigoto, então, desce pela tuba uterina, por meio dos batimentos dos cílios, até chegar no útero (Figura 9). A nidação (fixação do embrião) ocorre no endométrio uterino.

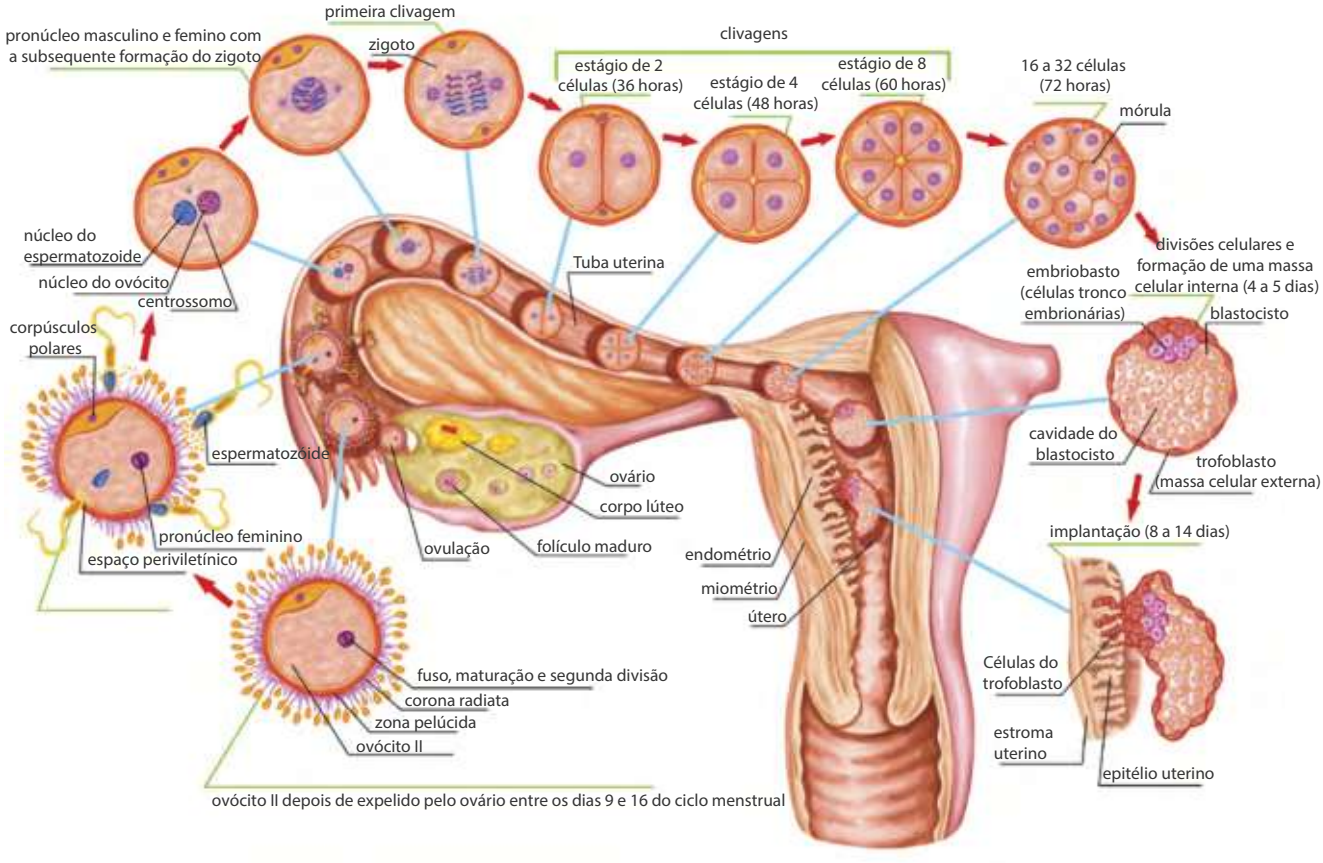


Figura 9 - Etapas da fecundação: da ovulação até a fixação no endométrio uterino

Descrição da Imagem: desenho esquemático de um útero com a tuba uterina direita e o ovário direito. No ovário, colorido em amarelo, está ocorrendo a ovulação, em que o ovócito II é liberado. Em seguida, na ampola da tuba uterina, acontece a fecundação. Ainda na tuba uterina, mas já encaminhando para o útero, iniciam-se as divisões celulares e são mostrados estágios intermediários até que se forma a mórula. Já no útero, a blástula é formada e ocorre a nidação.

O primeiro estágio embrionário que sucede o zigoto é chamado de **mórula**. Esse nome se deve ao aspecto que este aglomerado de células apresenta: semelhante a uma amora. Após a fecundação, ainda nas tubas uterinas, o zigoto já inicia as primeiras clivagens (divisões celulares por mitose). Assim, formam-se estágios intermediários entre o zigoto e a mórula, com duas, quatro, oito, dezesseis células (e assim, sucessivamente).

Uma mórula humana possui mais de cem células, o que significa que ocorrem, pelo menos, seis mitoses sucessivas neste processo.

O estágio de mórula tem início na tuba uterina e termina no útero, pois, enquanto as clivagens ocorrem, a massa celular que forma a mórula é deslocada pela tuba uterina, por meio do batimento dos cílios que se encontram na tuba uterina. Desde a fertilização até a formação da mórula passam, aproximadamente, quatro dias (SCHOENWOLF *et al.*, 2016).

Atenção: a mórula não se implanta no útero.

A mórula é um maciço celular, ou seja, não há cavidade (Figura 10). As células que compõem a mórula são chamadas de blastômeros. Externamente, o aspecto da mórula é similar ao do estágio seguinte, a blástula. Entretanto, no estágio de blástula, já ocorre uma migração celular que forma uma cavidade.

Note que, nas clivagens iniciais que formam a mórula, não há aumento de volume celular, ou seja, o aglomerado de células que forma a mórula tem o mesmo diâmetro do zigoto. Isso significa que o ciclo celular se altera no período embrionário, de modo que a intérfase passa a ser muito curta. Dessa forma, o crescimento celular, praticamente, não ocorre, ademais, as fases G1 e G2 são muito curtos. A camada externa que reveste a mórula é, ainda, um resquício da zona pelúcida do ovócito. Além disso, no estágio de mórula podemos dizer que as células são totipotentes, ou seja, tem a capacidade de se diferenciarem em quaisquer outros tecidos humanos, incluindo os embrionários.

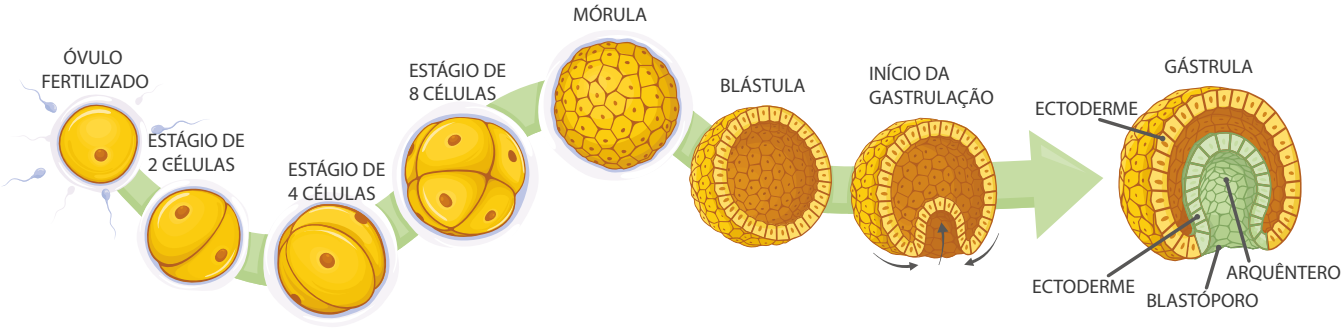


Figura 10 - Etapas do desenvolvimento embrionário humano

Descrição da Imagem: sequência de células em amarelo que se inicia com a fertilização do ovócito, que é seguida do estágio de 2 células, de 4 e 8 células. Na sequência, aparece o aglomerado de células que forma a mórula, depois a blástula, já com uma cavidade. Essa cavidade sofre uma invaginação, que dá início à gástrula, representada por uma figura no formato de ferradura. Na fase de gástrula, é possível identificar os tecidos embrionários da ectoderme, da mesoderme e, também, o blastóporo (abertura) e o arquêntero (cavidade).

A fase de **blástula**, em seres humanos, é conhecida como blastocisto (MOORE, 2008). Ela se inicia, aproximadamente, sete dias após a fecundação. É no estágio de blástula que ocorre a implantação no útero. A principal diferença entre a mórula e a blástula é a formação de uma cavidade, a **blastocele**, a partir da migração das células. Externamente, os estágios de mórula e blástula são indiferenciáveis. A cavidade da blástula só é vista em corte. A blastocele é preenchida por um líquido extracelular.

Em procedimentos, como a inseminação artificial, o desenvolvimento embrionário in vitro se estende até o estágio de blástula. Nesse período, os embriões estão prontos para serem implantados ou, então, serão congelados.

Enquanto ocorre a migração dos blastômeros na formação da fase de blástula, é possível identificar a formação de regiões que compõem o blastocisto (Figura 11). Externamente, o blastocisto é composto por um aglomerado de células que circundam a blastocele, o **trofoblasto**. Este está relacionado com a nutrição do embrião, pois, futuramente, dará origem aos anexos embrionários, como a placenta. Dentro do blastocele, há um grupo diferenciado de células denominado **embrioblasto**, que, futuramente, se tornarão as células do embrião.

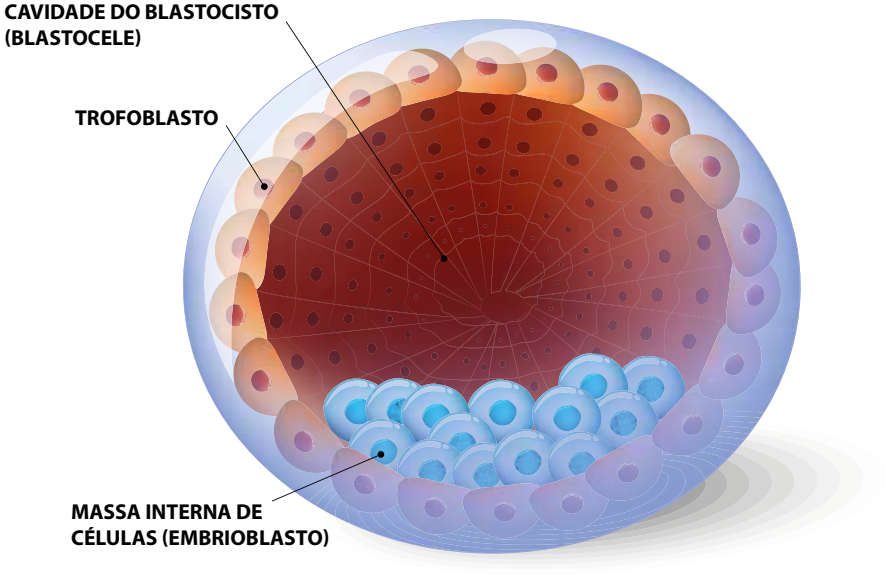


Figura 11- Estágio de blastocisto

Descrição da Imagem: aglomerado de células de formato circular, visto em corte frontal. As células são de cor laranja, com núcleos rosa. Há uma cavidade, a blastocele, e há uma região na base do aglomerado em que as células estão destacadas na cor azul, formando uma massa celular, o embrioblasto.

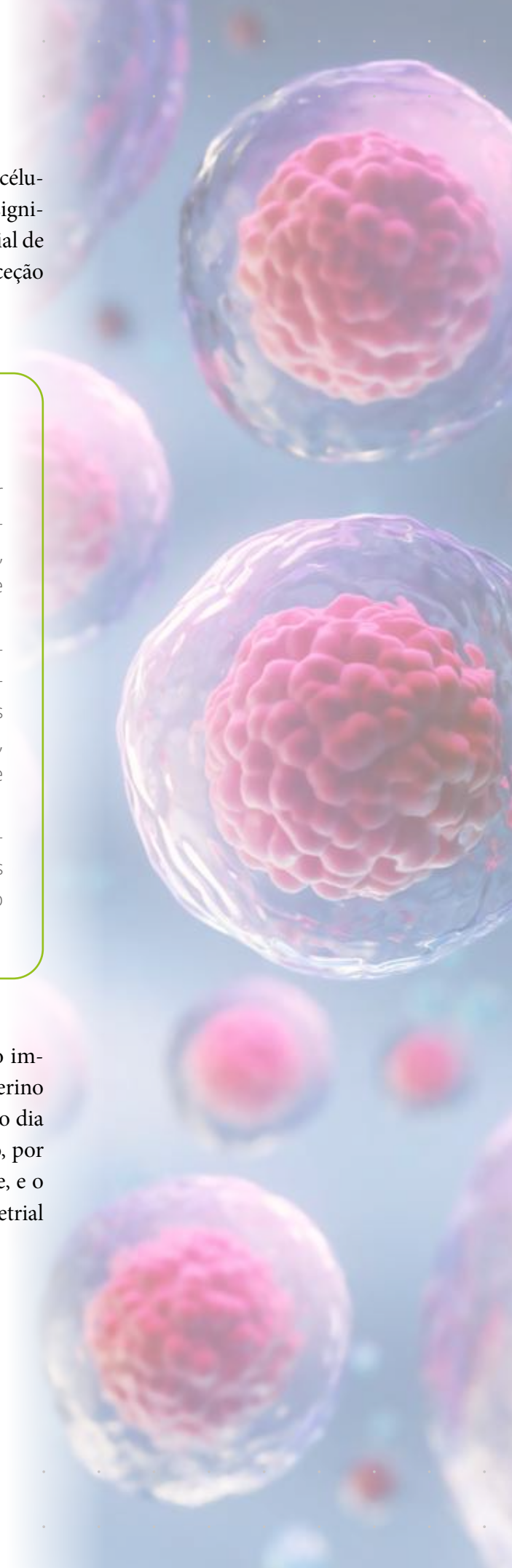
Na região do embrioblasto encontra-se o último estágio de células-tronco. Essas células ainda não são diferenciadas, o que significa que todo seu genoma está ativo, e elas possuem o potencial de originar quaisquer outras células do organismo humano, à exceção dos anexos embrionários.

Tipos de células-tronco

Células totipotentes: são células-tronco da mórula, por exemplo, que têm a capacidade de originar quaisquer células do organismo, incluindo os tecidos extraembrionários, como a placenta. Essas células estão no grau mínimo de diferenciação celular.

Células pluripotentes: diferentemente das células totipotentes, essas células não podem originar tecidos extraembrionários, mas possuem a capacidade de gerar as células dos folhetos embrionários, ou seja, do ectoderma, mesoderma e endoderma, os quais são precursores de todos os demais tecidos corporais humanos.

Células multipotentes: estas células podem diferenciar-se em apenas alguns tipos celulares. São responsáveis pela renovação de certos tecidos e órgãos, como é o caso da medula óssea, que forma os componentes do sangue.



Na fase de blástula, ocorre um evento embriológico muito importante: a **nidação**, a fixação do embrião no endométrio uterino (Figura 12). O processo de nidação ocorre a partir do sétimo dia depois da fecundação e se estende até o final da gastrulação, por volta do 13º dia. Nesse processo, a zona pelúcida desaparece, e o trofoblasto adjacente ao embrioblasto adere ao epitélio endometrial (SCHOENWOLF *et al.*, 2016).

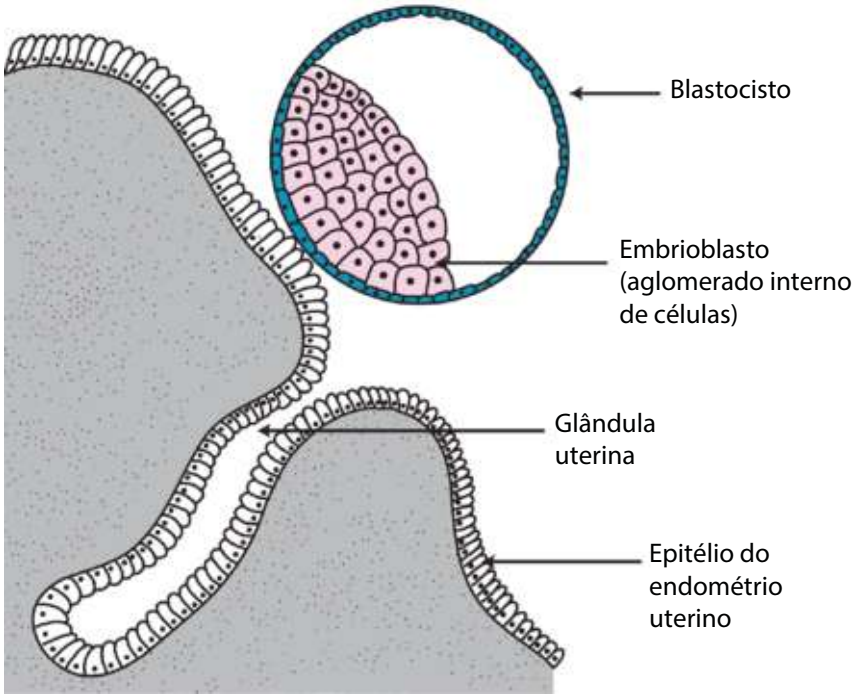


Figura 12 - Início da nidação: posicionamento do embrioblasto e adesão

Descrição da Imagem: a figura mostra um blastocisto representado como um círculo de células em azul (células do trofoblasto), com um agrupamento de células de cor rosa em seu interior, o embrioblasto. O embrioblasto, visto em corte, está se aproximando do endométrio uterino. O polo em que se encontra o embrioblasto (aglomerado de células) está mais próximo do endométrio do que as demais partes do embrioblasto. A fixação do embrioblasto é chamada de nidação.

Durante a nidação, o trofoblasto, ao se aproximar do endométrio uterino, secreta enzimas que digerem algumas células do útero, o que auxilia no processo de fixação, que ocorre porque os tecidos do embrião e da mãe se permeiam. Isso, posteriormente, originará a placenta. No polo embrionário, o trofoblasto diferencia-se em duas camadas, uma externa, **sinciciotrofoblasto**, e uma interna, **citotrofoblasto** (Figura 13). O sinciciotrofoblasto é responsável pela síntese de enzimas e, também, do hormônio beta-HCG, o hormônio investigado durante o exame de sangue para os testes de gravidez.

Além disso, o sinciciotrofoblasto invade o epitélio endometrial e o tecido conjuntivo subjacente. Concomitantemente, forma-se uma camada cuboidal de hipoblasto na superfície inferior do embrioblasto. No final da primeira semana, o blastocisto está superficialmente implantado no endométrio (MOORE, 2008).

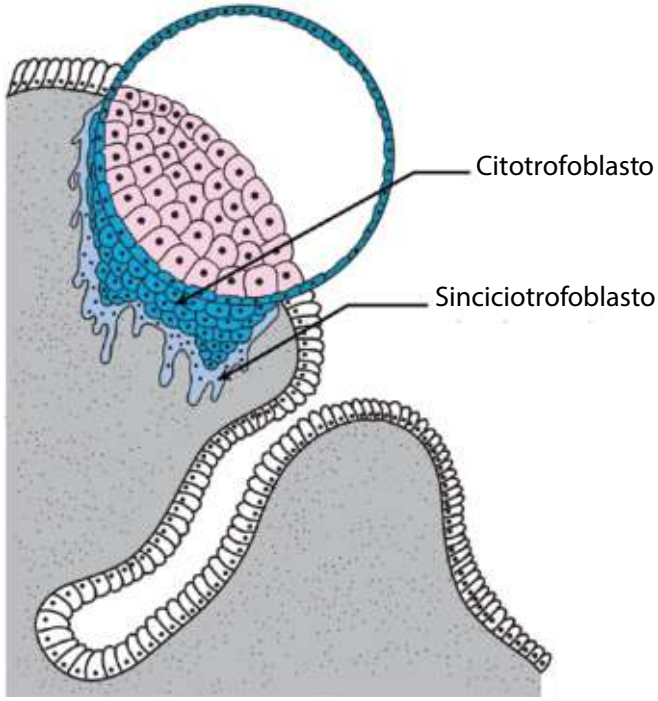


Figura 13 - Implantação do embrioblasto no endométrio uterino e diferenciação do sinciciotrofoblasto e citotrofoblasto

Descrição da Imagem: o embrioblasto, visto em corte, está em contato com o endométrio uterino, que o envolve. As células circundantes do trofoblasto estão destacadas em azul e sofreram diferenciação ao invadirem o tecido uterino. Assim, as células mais próximas do endométrio são chamadas de sinciciotrofoblasto, enquanto as que estão mais próximas do embrião são chamadas de citotrofoblasto.

A implantação do blastocisto inicia-se no fim da primeira semana e é completada no fim da segunda semana. Os eventos moleculares relacionados com a implantação envolvem diversos fatores, como um endométrio receptivo e fatores hormonais, como estrogênio, progesterona, prolactina, assim como moléculas de adesão celular, fatores de crescimento e genes que controlam o desenvolvimento embrionário, como os chamados *genes Hox* (SCHOENWOLF *et al.,* 2016).

Vamos conhecer mais sobre os *genes Hox*?
Esses genes são chamados de homeóticos, ou conservados, pois são encontrados em todos os filos de metazoários já estudados. Os genes Hox são essenciais para o desenvolvimento completo dos organismos, especialmente, na definição do eixo ântero-posterior.
Para acessar, use seu leitor de QR Code.

Na implantação, os tecidos endometriais são invadidos pelo sinciciotrofoblasto, e o blastocisto começa a penetrar o endométrio, por volta do oitavo dia de gestação, ou seja, no início da segunda semana. A partir de então, surgem lacunas cheias de sangue no sinciciotrofoblasto e o blastocisto penetra o endométrio. As lacunas próximas à região se fundem, enquanto os vasos sanguíneos endometriais são invadidos pelo sinciciotrofoblasto, permitindo que sangue materno entre nas redes lacunares e saia, estabelecendo, assim, a circulação uteroplacentária (SCHOENWOLF *et al*., 2016). Isso ocorreu por volta do dia 12. Entre os dias 13 e 14, são formadas as vilosidades coriônicas primárias.



Em seres humanos, uma grande quantidade de zigotos, mórulas e blastocistos aborta, espontaneamente. A implantação inicial do blastocisto representa um período crítico de desenvolvimento que pode falhar em virtude da produção inadequada de progesterona e estrogênio pelo corpo lúteo. Acredita-se que a taxa de abortos espontâneos precoces seja, aproximadamente, 45%. Os abortos espontâneos podem ocorrer por várias razões, entre as quais as anormalidades cromossômicas.
Fonte: Moore (2008).

Na segunda semana após a fertilização, a rápida proliferação e diferenciação do trofoblasto ocorre enquanto o blastocisto completa sua implantação no endométrio. Chamamos de **reação decidual** as diversas mudanças do endométrio resultantes da adaptação desses tecidos à implantação (SCHOENWOLF e*t al*., 2016). Enquanto isso, as células do embrioblasto se multiplicam e, gradativamente, se diferenciam em dois grupos de células: o **epiblasto** (em cima), voltado para a cavidade amniótica, e o **hipoblasto** (abaixo), voltado para a cavidade blastocística, formando o que chamamos de disco bilaminar (Figura 14). Chamamos esse processo de delaminação. As células do epiblasto formarão todas as células do embrião. Já as células do hipoblasto, junto com o trofoblasto, formarão os anexos embrionários.

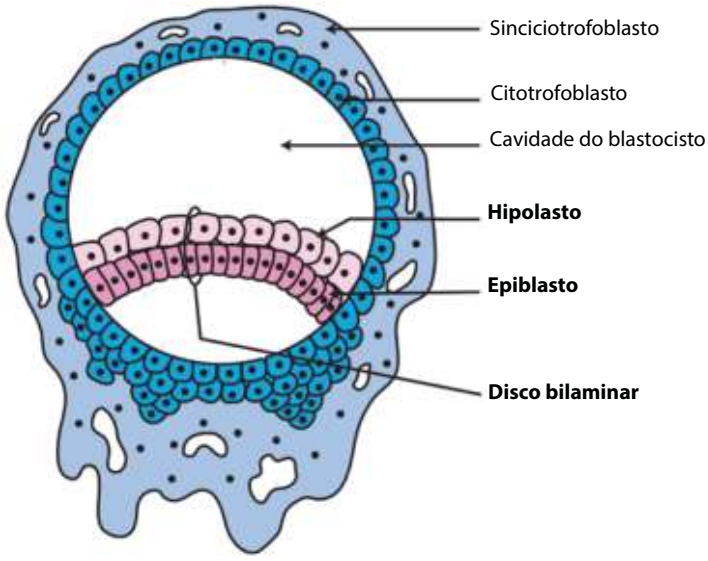


Figura 14 - Blastocisto com a formação do disco bilaminar (epiblasto e hipoblasto)

Descrição da Imagem: o blastocisto, aglomerado circular de células, tem as células do embrioblasto diferenciadas em dois tons de rosa, formando duas linhas de células, uma em cima da outra. Essas linhas representam o hipoblasto (rosa claro) e o epiblasto (rosa escuro), componentes do disco bilaminar.

Durante a organização do disco bilaminar, acima do epiblasto, forma-se uma cavidade, que é a **vesícula amniótica**. As células do hipoblasto, por sua vez, por serem menores do que as do epiblasto, proliferam rapidamente e passam a revestir, internamente, a blastocele, formando, assim, a **vesícula vitelínica primitiva** (Figura 15).

Como vimos, o trofoblasto prolifera em direção ao endométrio, formando o citotrofoblasto e o sinciciotrofoblasto. Entretanto o trofoblasto também prolifera ao redor das vesículas amniótica e vitelínica, formando o **mesoderma extraembrionário**. No interior desse mesoderma, surgem pequenos espaços que coalescem, formando o **celoma extraembrionário**, exceto na porção caudal do disco embrionário. Nessa região, forma-se o pedículo do embrião, que participará da formação do cordão umbilical (NAZARI; MULLER, 2011).

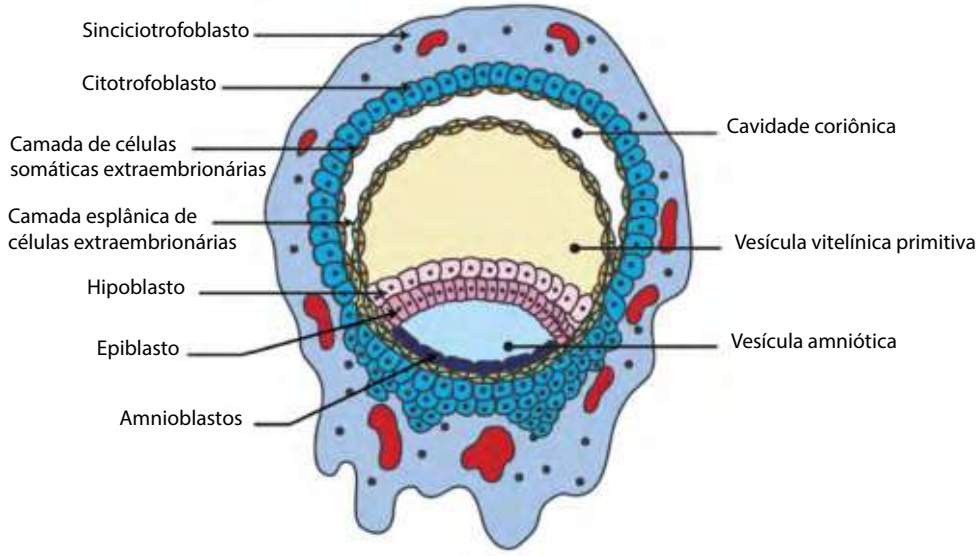


Figura 15 - Embrioblasto bilaminar com 12 dias

Descrição da Imagem: a figura mostra um embrião no décimo segundo dia, representado por uma massa com várias camadas. De fora para dentro, podemos observar o sinciciotrofoblasto, citotrofoblasto, camada de células somáticas extraembrionárias, cavidade coriônica, camada esplânica de células extraembrionárias, vesícula vitelínica primitiva, hipoblasto, epiblasto, amnioblastos, vesícula amniótica. No embrioblasto, é mostrado o disco bilaminar, evidenciando a camada amniótica, formada abaixo do epiblasto, e a vesícula vitelínica primitiva, acima do hipoblasto.

Assim, ao final da 2ª semana de desenvolvimento embrionário, já estão organizados o disco bilaminar, as vesículas amniótica e vitelínica, o celoma extraembrionário e o pedículo do embrião. A fase seguinte, de **gastrulação**, tem início somente após a implantação total do embrião no endométrio uterino (Figura 16).

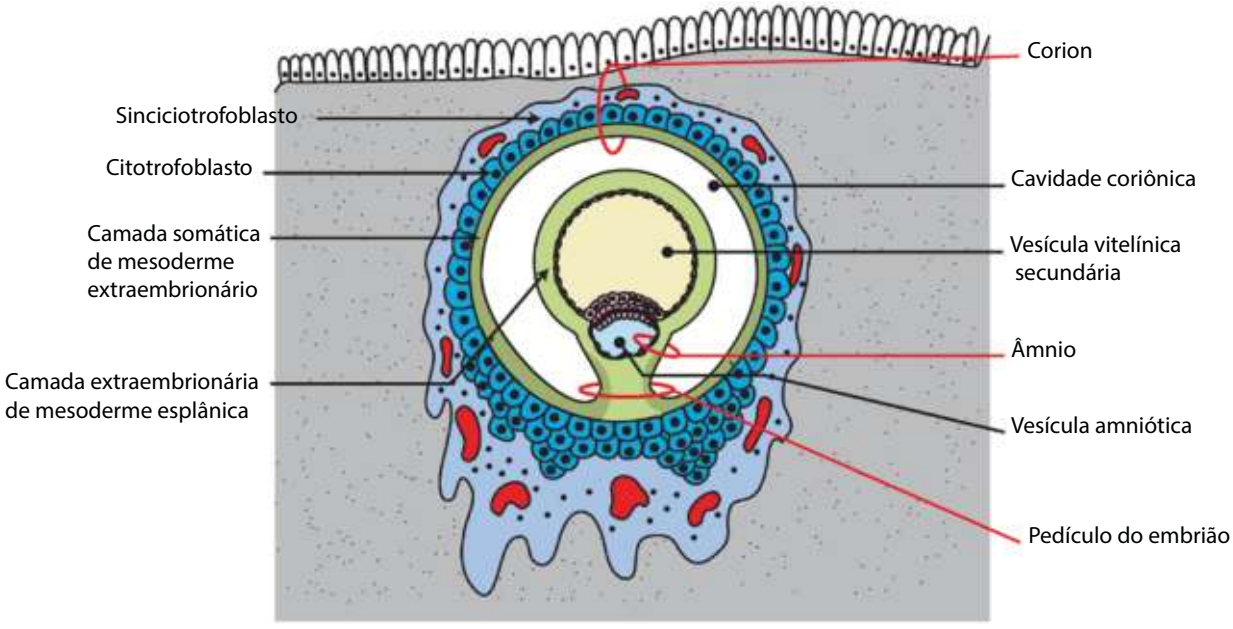


Figura 16 - Final do período pré-embrionário

Descrição da Imagem: blastocisto implantado, no qual é possível identificar o disco bilaminar, as vesículas amniótica e vitelínica, o mesoderma extraembrionário e o pedículo do embrião. A massa que representa o blastocisto encontra-se imersa no tecido uterino.

Neste momento, finalizamos o período pré-embrionário e iniciamos o **período embrionário**, com a gastrulação, que tem início na 3ª semana de desenvolvimento e é responsável pela formação dos três folhetos embrionários: **endoderme**, **mesoderme** e **ectoderme**. Na gastrulação, é estabelecida a orientação céfalo-caudal do embrião. Inicialmente, ocorre a formação da linha primitiva, um espessamento de células do epiblasto. As células epiblásticas se movem para dentro (invaginam) para formar novas camadas, a endoderme e a mesoderme. As células que não migram através da linha primitiva, mas permanecem no epiblasto, formam o ectoderme (SADLER, 2010). A partir de então, temos o que se chama **disco trilaminar.**

Entre os três folhetos embrionários, a ectoderme é a última a se formar, pois ela é formada pelas células que permanecem no epiblasto, após os movimentos de migração dos demais tecidos.

Além das células da linha primitiva, outro conjunto de células migrará em uma região denominada nó primitivo, formando um cordão que dará origem à **notocorda**, que, por sua vez, é fundamental para a formação inicial do sistema nervoso (NAZARI; MULLER, 2011). Nesse processo, as células pré-notocordais se invaginam e se deslocam para a região cefálica até alcançarem a placa precordal. Elas se intercalam no endoderma, como a placa notocordal. Com a continuação do desenvolvimento, a placa se desprende do endoderma e forma um tubo sólido, a **notocorda**. (Figura 17). Esta estrutura determina um eixo na linha média, que funciona como a base do esqueleto axial. Desse modo, as partes cefálica e caudal do embrião são estabelecidas antes que a linha primitiva tenha se formado (SADLER, 2010).

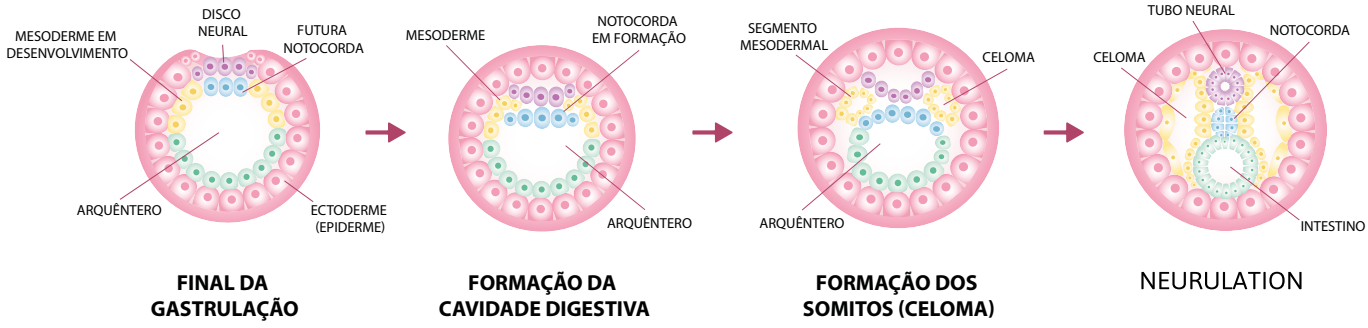
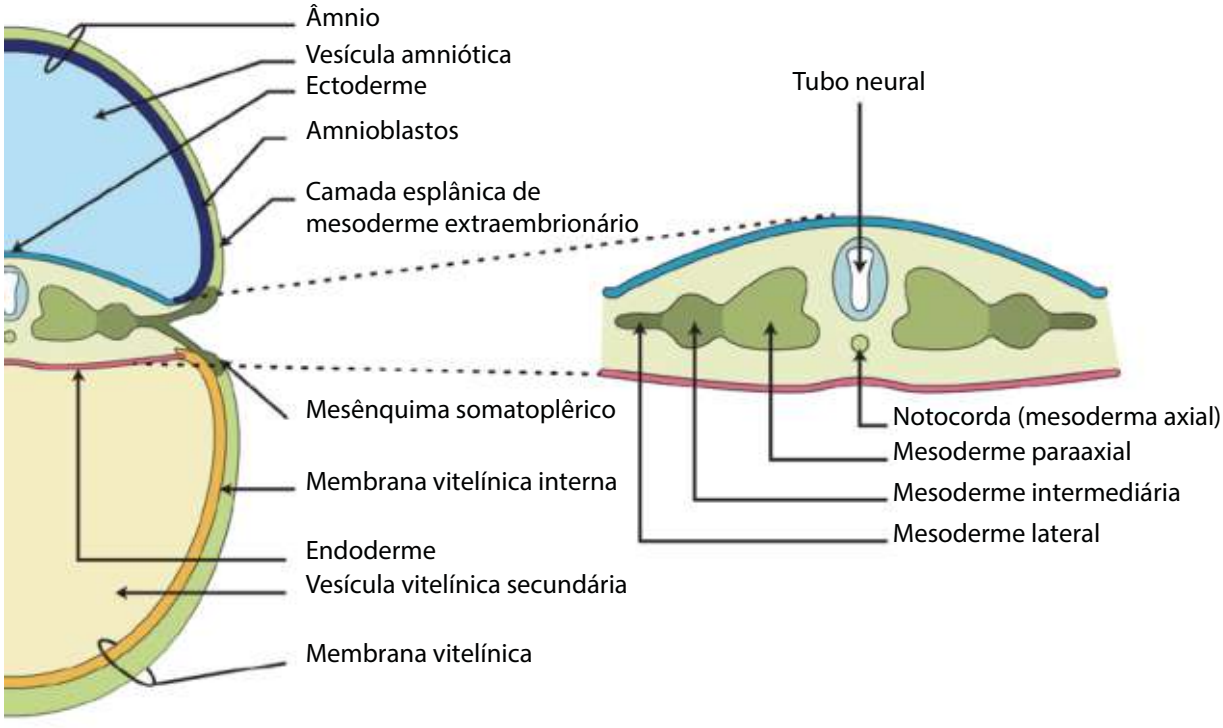


Figura 17- Final da gastrulação, formação da notocorda, dos somitos e neurulação

Descrição da Imagem: embrioblastro na fase de gástrula, representado por uma massa circular de coloração rosa, evidenciando várias camadas celulares. A mesoderme começa a se fechar, lateralmente, formando o celoma e separando o arquêntero (cavidade intestinal). Na terceira imagem, os somitos já estão formados, o arquêntero já está separado e se inicia o processo de formação do tubo neural.

No final da terceira semana, são estabelecidas três camadas germinativas na região da cabeça, consistindo em ectoderme, mesoderme e endoderme (Figura 18). Este processo continua a produzir essas camadas para as áreas caudais do embrião até o final da quarta semana. A diferenciação tecidual e orgânica já começou e ocorre no sentido cefalocaudal à medida que a gastrulação continua (SADLER, 2010).



GÁSTRULA COM TRÊS TECIDOS EMBRIONÁRIOS

Figura 17- Gástrula com três tecidos embrionários e o início da formação do tubo neural

Descrição da Imagem: gástrula, com formato cilindroide, em corte, enfatizando a vesícula amniótica, a vesícula vitelínica e os três tecidos embrionários: ectoderme, mesoderme e endoderme. Ao lado, está um corte transversal detalhado da formação inicial do tubo neural e dos somitos. A estrutura detalhada em formato achatado evidencia o tubo neural ao centro, a notocorda abaixo do tubo neural, e do centro para a periferia, as mesodermes paraaxial, intermediária e lateral.

Em cada lado da notocorda, o mesoderma se espessa e forma colunas que, ao final da terceira semana, dão origem aos **somitos** (Figura 19). O celoma (cavidade) do embrião é proveniente de espaços isolados no mesoderma lateral e no mesoderma cardiogênico. As vesículas celômicas se unem, formando uma única cavidade, em forma de ferradura, que dará origem às cavidades do corpo.

O que os somitos originam?

Os somitos são estruturas segmentadas derivadas do mesoderma paraxial. Depois de se formarem, algumas células do somito passarão por uma transformação epitélio-mesenquimal e formarão o **esclerótomo**; o restante do somito permanece epitelial e forma o **dermomiótomo**.

O esclerótomo originará as vértebras, as costelas, já o dermomiótomo contém as futuras células musculares e dérmicas. Além disso, o somito controla as vias das células da crista neural e da migração dos axônios motores, portanto, é responsável pela segmentação do sistema nervoso periférico.

Enquanto isso, o trofoblasto progride, rapidamente. As vilosidades primárias adquirem um centro mesenquimatoso, no qual surgem pequenos capilares. Quando esses capilares vilosos fazem contato com os capilares da placa coriônica e do pedúnculo embrionário, o sistema viloso está pronto para fornecer nutrientes e oxigênio ao embrião (SADLER, 2010).

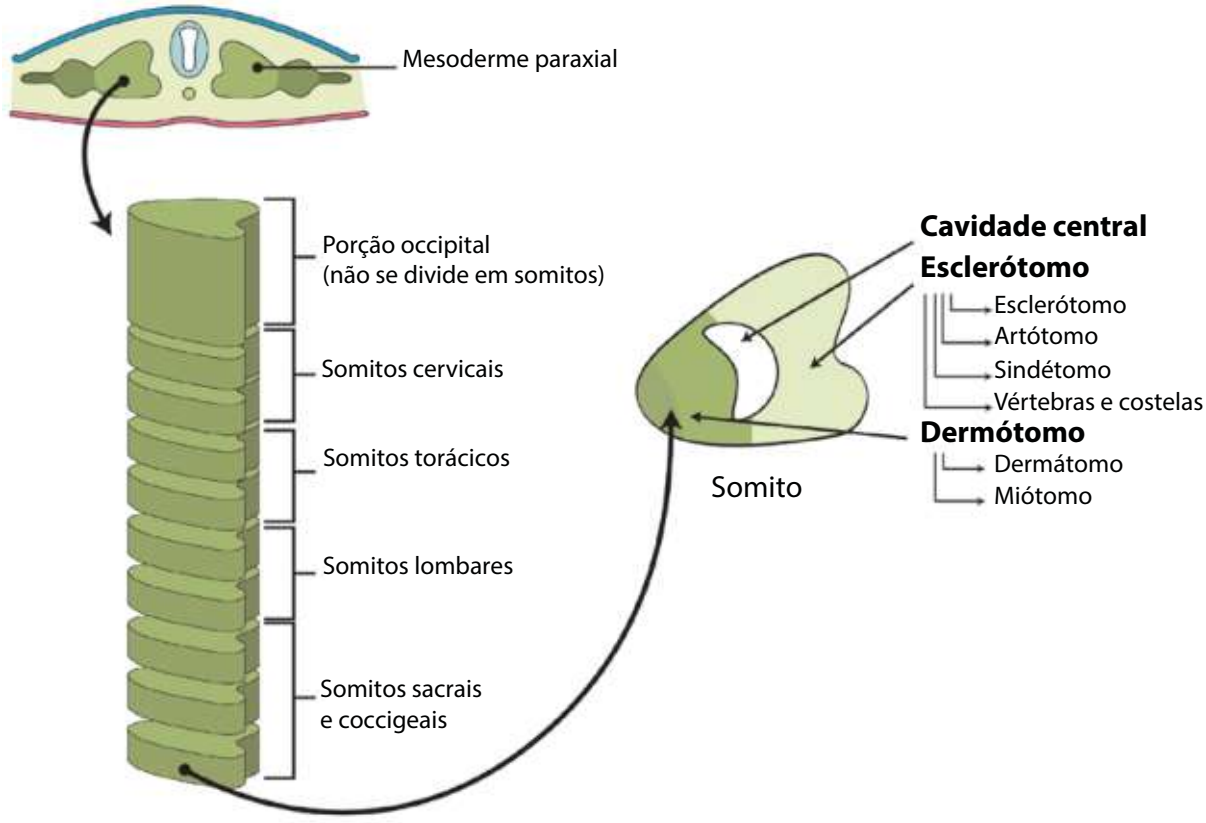


Figura 19 - Desenvolvimento dos somitos a partir do mesoderma

Descrição da Imagem: corte transversal do embrião, no final da gástrula, enfatizando o mesoderma paraxial. O mesoderma é mostrado, longitudinalmente, representado como pilhas de estruturas levemente triangular, de modo que é possível identificar os somitos em sequência: porção occipital (não se divide em somitos), somitos torácicos, somitos lombares e somitos sacrais e coccigeais. Ao evidenciar um somito em vista superior, é possível notar uma cavidade central, e regiões, como o esclerótomo e dermátomo.

A formação do tubo neural contribui para que o disco comece a se encurvar tanto no sentido céfalo-caudal, como nas suas laterais. Estes encurvamentos do disco, que iniciam no final da 3ª semana de desenvolvimento e continuam ao longo da 4ª semana, correspondem aos **dobramentos do corpo do embrião**.

Em nossas imagens, estamos representando uma estrutura tridimensional e dinâmica. Por isso, para que você entenda melhor como ocorrem os dobramentos embrionários, assista ao vídeo a seguir, que mostra a sequência de eventos e transformações que o embrião sofre, de maneira simples e dinâmica. O vídeo tem áudio em inglês. Caso julgue necessário, você pode adequar as legendas para a língua portuguesa. Vale lembrar que o foco aqui são as imagens: observe os dobramentos de maneira tridimensional.

Para acessar, use seu leitor de QR Code.

Entre o final da 3ª e início da 4ª semana, o sistema digestório primitivo se origina a partir de um dos movimentos de dobramento do embrião (Figura 20). O intestino primitivo é revestido, internamente, de endoderme e é envolto por células da mesoderme. A endoderme originará todo o revestimento interno dos órgãos do sistema digestório, enquanto a mesoderme forma os componentes musculares, vasculares e conjuntivos de preenchimento e de sustentação dos órgãos (NAZARI; MULLER, 2011). As três camadas germinativas se diferenciam nos vários tecidos e órgãos, de modo que, ao final do período embrionário, já estão estabelecidos os primórdios de todos os principais sistemas de órgãos.

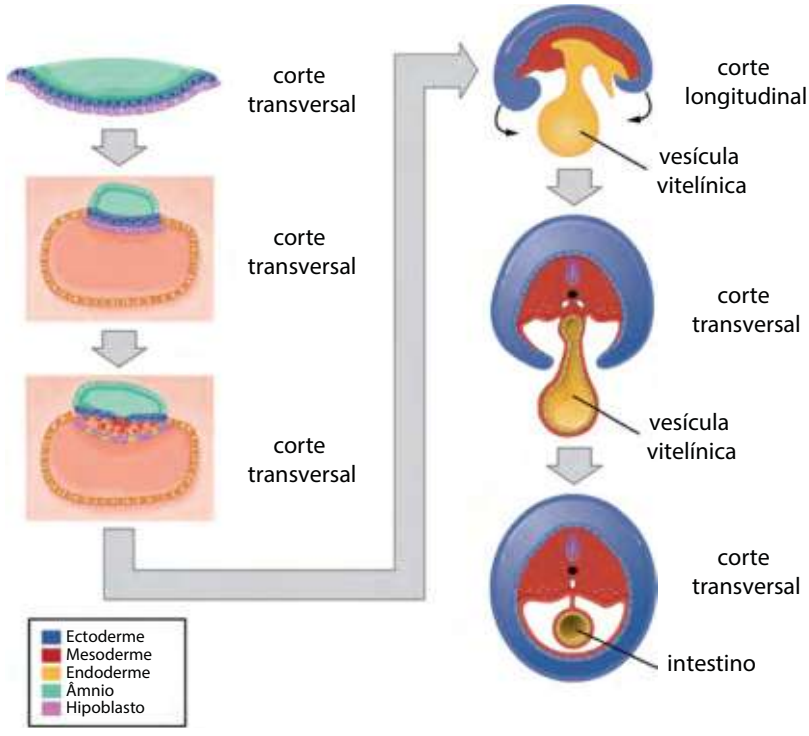


Figura 20 - Movimentos de dobramento do embrião, que formam o intestino
Fonte: Wikimedia Commons (2013).

Descrição da Imagem: desenvolvimento embrionário em que a ectoderme, representada em azul, cresce e passa a envolver a mesoderme e a endoderme.

Ao final da 7ª semana de desenvolvimento, a membrana anal se rompe, permitindo o fluxo entre o sistema digestório e a cavidade amniótica. Entre a 4ª e a 8ª semanas, o aspecto externo do embrião muda, consideravelmente, pois é influenciado pela formação do encéfalo, do coração, do fígado, dos somitos, dos membros, das orelhas, do nariz e dos olhos. Chamamos esta diferenciação tecidual concomitante ao desenvolvimento fisiológico de **organogênese**. Com o desenvolvimento das estruturas corporais, o aspecto do embrião muda de tal modo que, ao final da oitava semana, ele possui características indubitavelmente humanas (Figura 21).

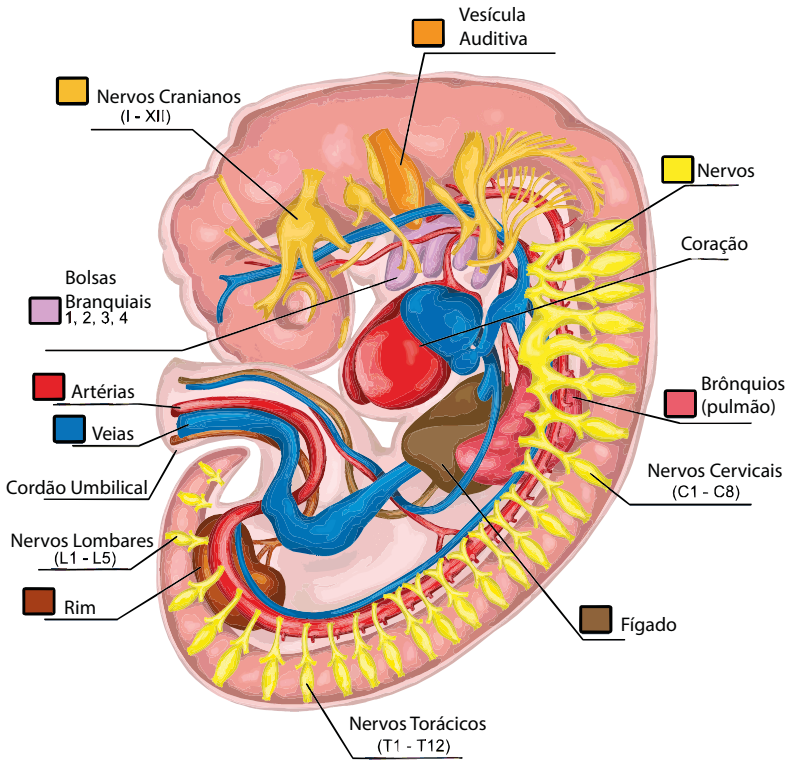


Figura 21 - Representação de um embrião humano na quarta semana de gestação

Descrição da Imagem: desenho esquemático de um embrião humano na quarta semana de gestação. No embrião, algumas regiões estão destacadas em cores distintas, com fins de identificação. O coração e as artérias estão em vermelho, as veias estão representadas em azul. Todo o sistema nervoso, representado na imagem por meio dos nervos, está colorido em amarelo. Os rins estão situados, dorsalmente, e possuem coloração marrom, assim como o fígado. O embrião encontra-se representado em vista lateral, seu posicionamento é em forma de espiral ao redor do cordão umbilical. É possível identificar, ainda, um resquício caudal.

A partir da 8ª semana, com o desenvolvimento das estruturas corporais, já é possível identificar, por meio de ultrassonografia, o sexo do bebê. Aqui se encerra o período embrionário e se inicia o **período fetal**, que vai da 9ª semana, após a fecundação, e perdura até o nascimento. Este período se caracteriza pelo rápido crescimento do corpo (Figura 22) e diferenciação de tecidos e sistemas de órgãos. Uma mudança óbvia no período fetal é a diminuição relativa do crescimento da cabeça em comparação com o do resto do corpo (MOORE, 2008).

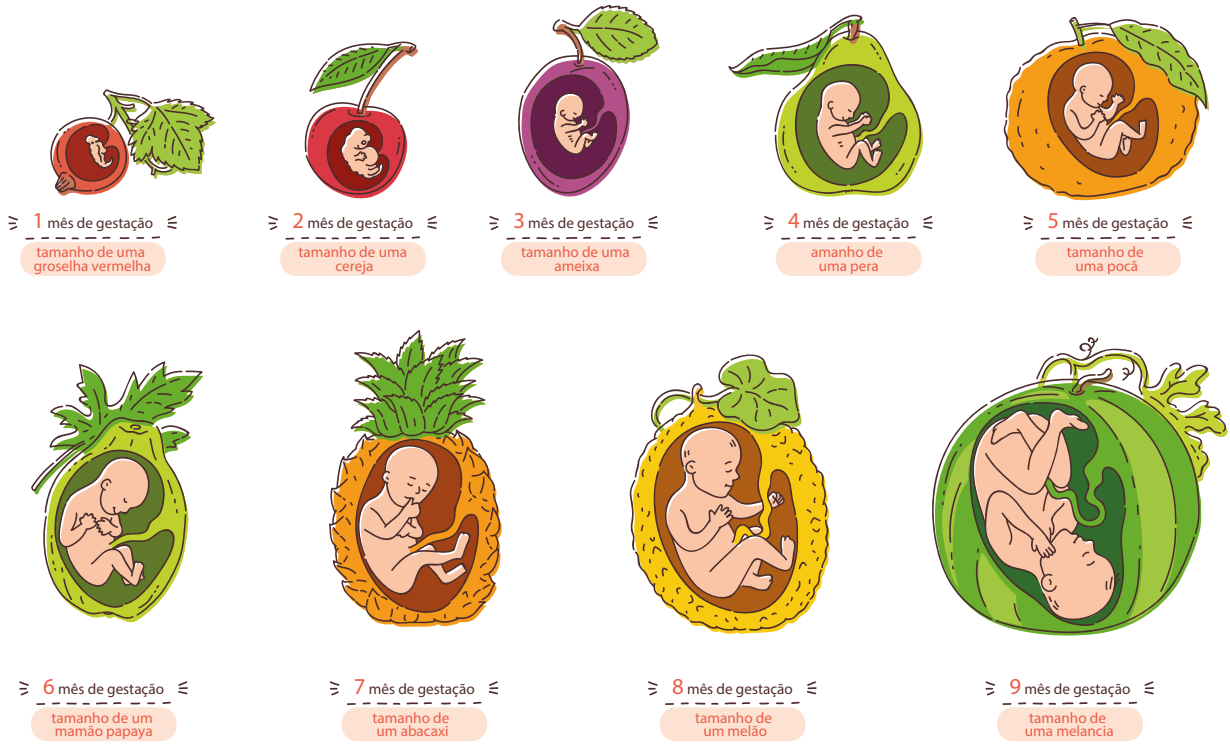


Figura 22 - Analogia entre as dimensões de um embrião/feto e as dimensões de frutas

Descrição da Imagem: a figura representa o tamanho do embrião e feto em várias fases da gestação, de modo que o embrião ou feto foi representado dentro de frutas que representem seu tamanho em cada uma das fases; 1 mês de gestação: embrião do tamanho de uma groselha. 2 meses de gestação: feto do tamanho de uma cereja. 3 meses de gestação: tamanho de uma ameixa. 4 meses de gestação: tamanho de uma pera. 5 meses: tamanho de uma poncã. 6 meses de gestação: mamão papaya. 7 meses: tamanho de um abacaxi. 8 meses de gestação: melão. 9 meses de gestação: tamanho de uma melancia.

No desenvolvimento humano, as membranas fetais são estruturas essenciais, uma vez que são a interface entre o embrião/feto e a mãe. Entre as membranas fetais, a vesícula vitelínica e o alantoide, assim como nos demais mamíferos placentários, são menos desenvolvidos (GARCIA; FERNANDEZ, 2001). Entretanto tanto a vesícula vitelínica quanto o alantoide contribuem, essencialmente, para a formação do intestino primitivo e para a orientação dos vasos umbilicais, respectivamente (NAZARI; MULLER, 2011).

O âmnio, por sua vez, forma um saco que contém o líquido amniótico (Figura 23), e constitui a cobertura do cordão umbilical. O líquido amniótico tem três funções principais:

- Criar um tampão protetor para o embrião ou feto.
- Manter um espaço que permita os movimentos fetais.
- Ajudar a regulação da temperatura do corpo do feto.

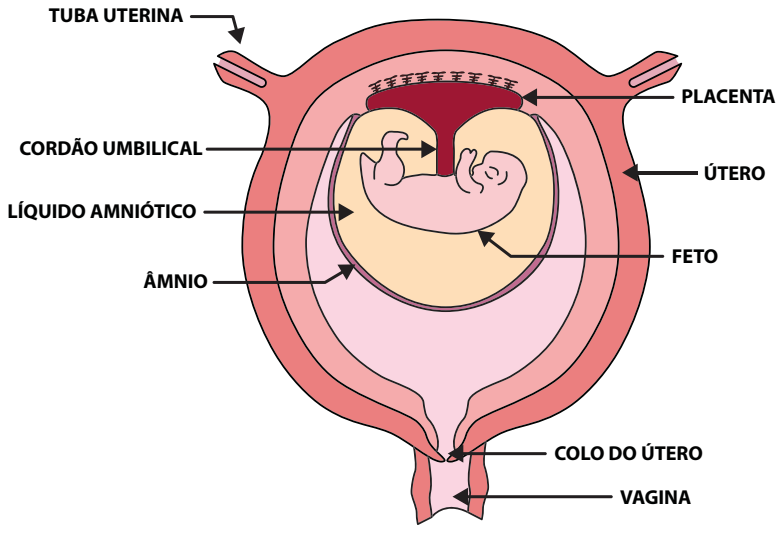


Figura 23 - Disposição do feto e dos anexos embrionários no útero materno

Descrição da Imagem: desenho esquemático de um útero, visto em corte frontal. Nesse útero, há um feto, circundado pela bolsa amniótica. O cordão umbilical do feto o liga à placenta, que está fixada na porção superior do endométrio uterino.

O anexo embrionário mais relevante em nossa espécie é a placenta (Figura 24). Ela é composta por duas partes: uma fetal derivada do cório viloso e uma materna, que se origina da decídua basal. É por meio da placenta que ocorrem funções vitais para o embrião, tais como as trocas gasosas (oxigênio, dióxido de carbono e monóxido de carbono), transferência de nutrientes, vitaminas e anticorpos; eliminação de metabólitos e produção de hormônios (como o hCG, responsável pela manutenção da gravidez).

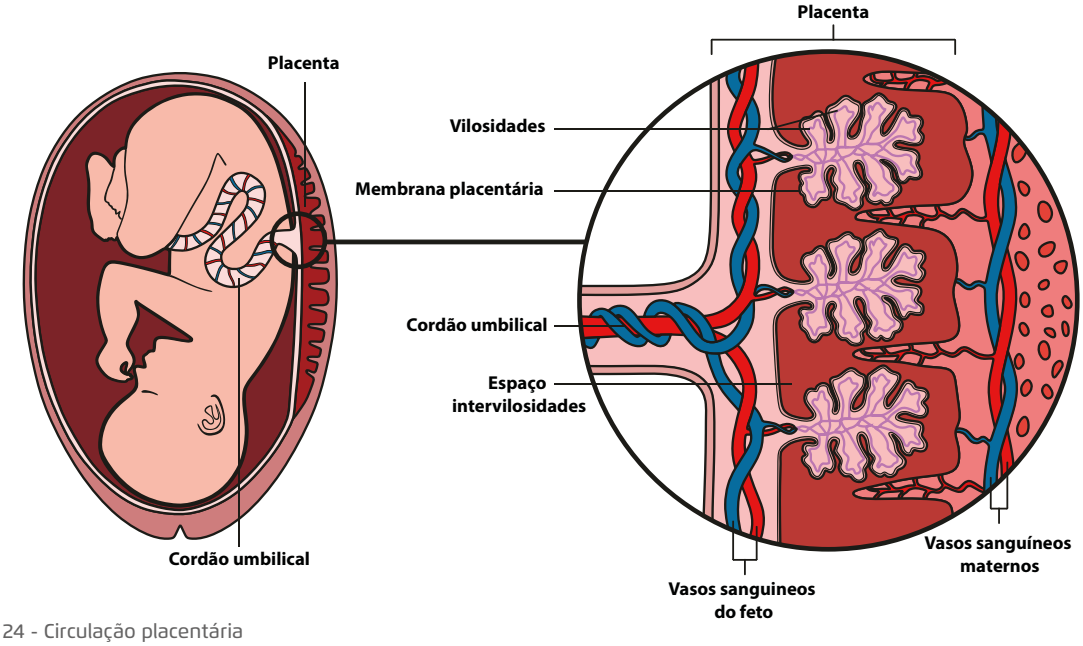


Figura 24 - Circulação placentária

Descrição da Imagem: à esquerda, um feto em idade gestacional avançada, já posicionado para o nascimento (com a cabeça voltada para o canal vaginal). À direita: ênfase nos tecidos placentários para mostrar que os vasos sanguíneos maternos e do feto representado em azul e vermelho não se misturam no tecido que forma a placenta. Vilos com ramificações dos vasos provenientes do feto se projetam no espaço interviloso que contém sangue materno.

A circulação fetal (Figura 24) está separada da materna pela parede dos vasos das vilosidades coriônicas, uma fina camada de tecidos extrafetais que formam a membrana placentária (MOORE, 2008). Ela é uma membrana permeável, que permite a passagem de água, oxigênio, substâncias nutritivas, hormônios e agentes nocivos da mãe para o feto. Produtos de excreção passam pela membrana placentária do feto para a mãe.

A disposição das membranas fetais, em casos de gravidez múltipla, varia conforme o tipo de gêmeos: mono ou dizigóticos. Podemos chamá-los **dizigóticos** (ou fraternos) quando resultam da fecundação simultânea de dois ovócitos por dois espermatozoides distintos. Sua incidência é de 7:1.000 nascimentos, sendo que 2/3 dos gêmeos são dizigóticos, ou fraternos (NAZARI; MULLER, 2011). Nesses casos, os gêmeos têm uma constituição genética distinta e, por isso, podem, ou não, ser de sexos diferentes. Nos gêmeos dizigóticos, os dois embriões implantaram-se no útero em locais diferentes, de modo que cada um forma sua própria placenta e as suas respectivas membranas fetais, separadamente (Figura 25). Em alguns casos, é possível que as placentas se fundam, devido à grande proximidade da implantação (NAZARI; MULLER, 2011).

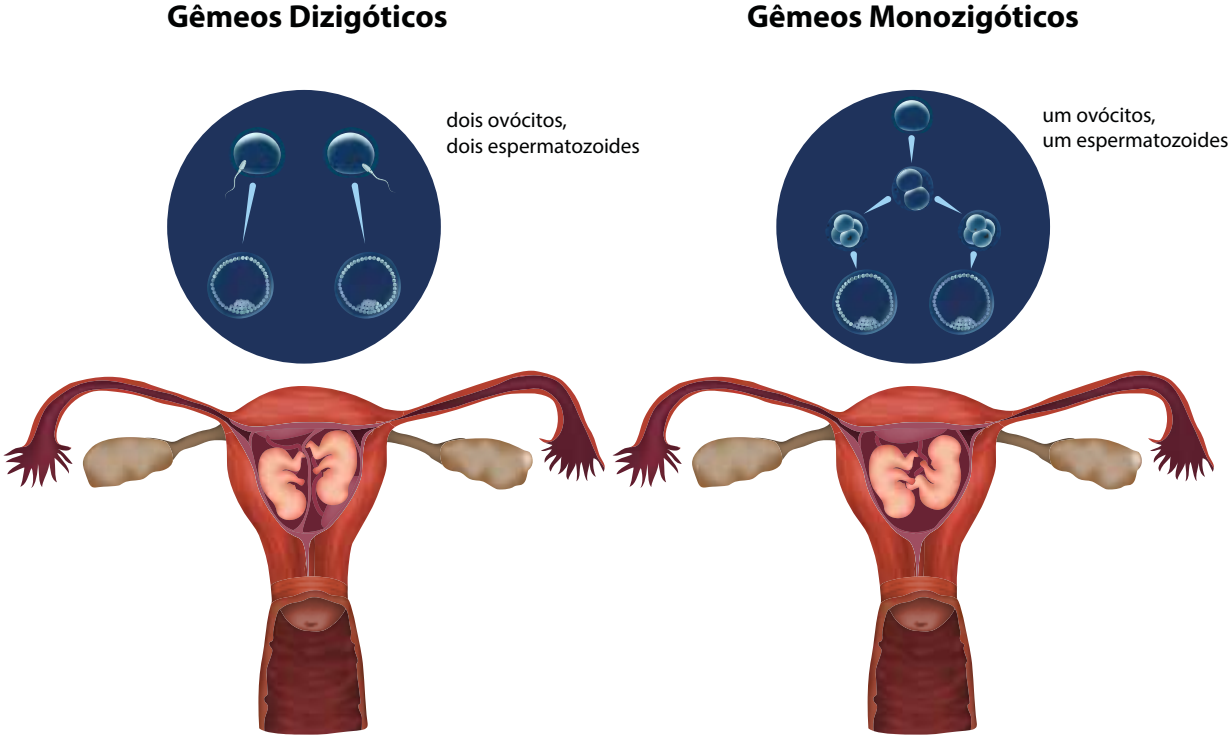


Figura 25 - Diferenças entre os gêmeos dizigóticos e monozigóticos

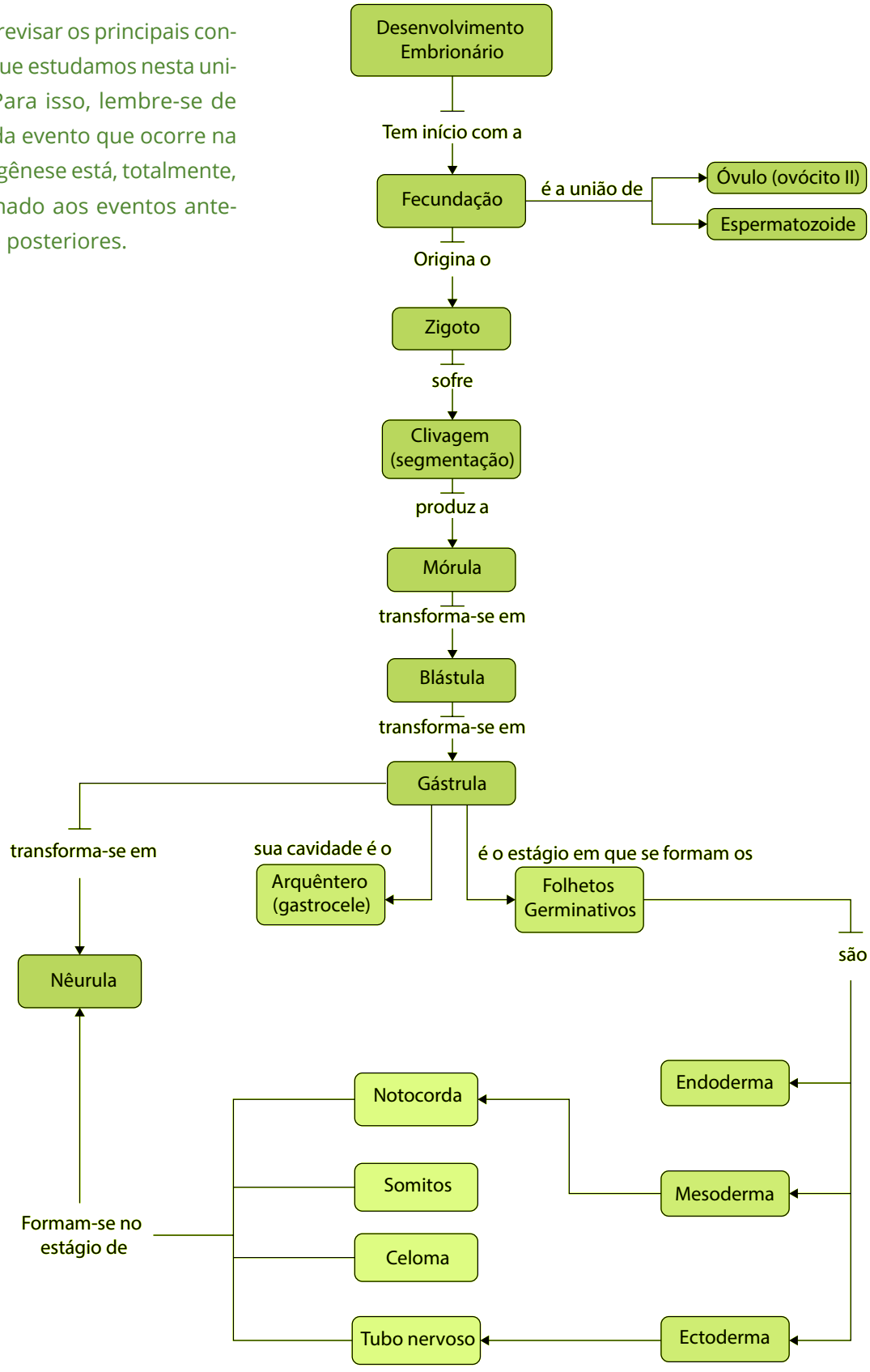
Descrição da Imagem: a figura representa dois úteros em gravidez gemelar; à esquerda: gêmeos dizigóticos, provenientes de dois ovócitos, cada um fecundado por um espermatozoide diferente. No útero, estes irmãos se desenvolvem com anexos embrionários separados; à direita: gêmeos monozigóticos, ou idênticos, provenientes de um ovócito fecundado por um espermatozoide. Os gêmeos idênticos, no útero representado à direita, compartilham os anexos embrionários.

Já nos casos dos gêmeos monozigóticos (ou idênticos), um único ovócito fertilizado origina um zigoto que sofre cisão, seja ainda na fase de clivagem, na fase de blastocisto seja mesmo na fase do disco embrionário. Os gêmeos monozigóticos são o tipo menos comum, representam cerca de 1/3 de todos os gêmeos. Comumente, eles têm um córion, dois âmnios e uma placenta única e compartilhada. Os gêmeos com um âmnio, um córion e uma placenta sempre são monozigóticos, e, frequentemente, seus cordões umbilicais estão embaralhados (MOORE, 2008). Nos casos de outros tipos de nascimentos múltiplos (trigêmeos, quadrigêmeos etc.), os embriões/fetos podem provir de um ou mais zigotos.

Agora que você já conhece os principais eventos que ocorrem na formação de um embrião humano, você já pode explicar aquela pergunta inicial a respeito do tempo que demora para descobrirmos, por meio de ultrassonografia, o sexo de um bebê. Esta e muitas outras questões, inclusive nutricionais, são elucidadas quando estudamos a embriologia. Você pode perceber que, devido às demandas energéticas elevadas, as necessidades nutricionais de gestantes podem variar e, por isso, uma alimentação saudável nesse período está, diretamente, relacionada com um desenvolvimento embrionário saudável e adequado.



Vamos revisar os principais conceitos que estudamos nesta unidade. Para isso, lembre-se de que cada evento que ocorre na embriogênese está, totalmente, relacionado aos eventos anteriores e posteriores.



MAPA MENTAL

MAPA MENTAL

1. Na reprodução humana, podemos dizer que existem mecanismos que inibem a fecundação de um único ovócito II por dois ou mais espermatozoides. Isso ocorre porque:
   a) Os espermatozoides nadam em velocidades diferentes.
   b) Existe apenas um ponto de contato possível no ovócito para que o espermatozoide penetre.
   c) Apenas um espermatozoide chega por vez, nas tubas uterinas.
   d) O ovócito seleciona, quimicamente, o melhor tipo de espermatozoide.
   e) Ocorre a reação acrossomal e a formação do envelope cortical.

2. As células-tronco possuem capacidade de autorrenovação e diferenciação. Elas são classificadas em células-tronco embrionárias e células-tronco adultas ou pluripotentes.
   a) Qual a diferença entre estes dois tipos de célula-tronco?
   b) Qual o nome da estrutura na qual se encontram as células-tronco embrionárias?
   c) No caso de uma lesão tecidual, qual é a vantagem da existência de células-tronco adultas nos tecidos?

3. Após a fecundação, o zigoto humano passa pela clivagem, originando o blastocisto. Posteriormente, este concepto passa pela gastrulação e se desenvolve em diversas etapas, com uma duração média total de 38 semanas, contadas a partir da fecundação.
   a) Em que locais do sistema reprodutor feminino humano ocorrem a fecundação, a clivagem e a gastrulação (considerando uma gravidez típica)?
   b) Ao final da gastrulação, quais partes dos embriões humanos já estão formadas?

4. Com relação ao tipo de óvulo encontrado nos seres humanos, é correto afirmar que ele é:
   a) Telolécito, como o da maioria dos mamíferos.
   b) Alécito, pois a nutrição do embrião se processará via placenta.
   c) Alécito, com grande quantidade de vitelo na região central, o que provoca uma segmentação holoblástica igual.
   d) Centrolécito, o que se justifica pelo consumo inicial do vitelo pelo embrião, até que a placenta esteja pronta para a função.
   e) Isolécito, com segmentação holoblástica desigual antes do processo de nidação.

MEU ESPAÇO

Períodos Críticos e a Nutrição no Desenvolvimento Humano

Dra. Eloiza Muniz Caparros
Dr. Leandro Ranucci Silva

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, você terá a oportunidade de conhecer e identificar os períodos críticos do desenvolvimento humano, além de relacionar esses períodos com a formação dos sistemas derivados da ectoderme, mesoderme e endoderme. Além disso, você identificará alguns tipos de malformações congênitas, com enfoque em suas características morfológicas e, também, em seus respectivos agentes causadores.

Ao final da unidade, discutiremos, também, a respeito do papel da nutrição no desenvolvimento humano a fim de contribuir com excelência para a sua formação enquanto nutricionista.

Você já ouviu dizer que mulheres grávidas precisam de suplementação nutricional? Certamente já deve ter escutado alguém dizendo algo parecido com "É preciso comer por dois" quando uma mulher é gestante. Mas será que esta informação procede? Além disso, você já ouviu dizer que alguns alimentos devem ser evitados pelas gestantes? Você conhece algum deles? E por que isso ocorre?

> *"Foi um desespero. Descobrimos a doença de Pedrinho durante a gravidez. A ultrassonografia em 3D não mostrou nada anormal na cabeça. Mas, quando a médica avaliou a coluna, foi choro de desespero, de tristeza, de (não saber) como ia ser. A médica encontrou o que seria uma meningocele, um tipo menos grave de mielomeningocele. A coluna dele não tinha fechado. A doença foi uma surpresa. Dizem que foi falta de ácido fólico, mas eu nem sabia que isso existia, e minha primeira filha havia vindo perfeita.*
>
> (Nadja Cavalcante, mãe de Pedro, uma criança com meningocele).
>
> (MOURA, 2015)

O relato apresentado é um exemplo de malformação congênita provocada pela deficiência de ácido fólico, durante a gestação. Essas malformações podem ocorrem tanto pela falta de algumas substâncias quanto pelo consumo indevido de outras (ou mesmo contato com microrganismos), durante a gestação, que podem, então, comprometer o desenvolvimento embrionário e/ou fetal.

Sabendo disso, acesse o caderno do Ministério da Saúde "Atenção ao pré-natal de baixo risco", disponível no endereço eletrônico a seguir:

Com base nas informações do caderno, explique de que forma a carência de ácido fólico compromete o desenvolvimento dos bebês.

Conforme os dados constantes no caderno do Ministério da Saúde, a carência de ácido fólico provoca um tipo de malformação congênita da coluna vertebral, a mielomeningocele (espinha bífida aberta), que deixa expostas as meninges, a medula óssea e as raízes nervosas da região.

Tendo em vista a gravidade do comprometimento no desenvolvimento embrionário, é de fundamental importância conhecer e reconhecer as substâncias necessárias para uma gestação saudável além, é claro, daquelas teratogênicas, ou seja, as que podem causar anormalidades fetais quando administrado a gestantes.

Com base em seus conhecimentos sobre embriogênese, anote, em seu Diário de Bordo, alguns exemplos de comprometimento no desenvolvimento embrionário que podem ocorrer caso a mãe não consuma as quantidades adequadas de **ácido fólico** durante a gestação.

DIÁRIO DE BORDO

Durante o desenvolvimento embrionário, conforme estudamos nas unidades anteriores, a primeira célula de um indivíduo, chamada **célula-ovo,** ou **zigoto**, começa a se dividir por sucessivas mitoses e, posteriormente, essas células iniciam seu processo de diferenciação (Figura 1). Chamamos as células com capacidade de formar todos os tecidos do organismo humano, incluindo os anexos embrionários, de células **totipotentes**. A fase de mórula é caracterizada por apresentar este tipo de blastômeros.

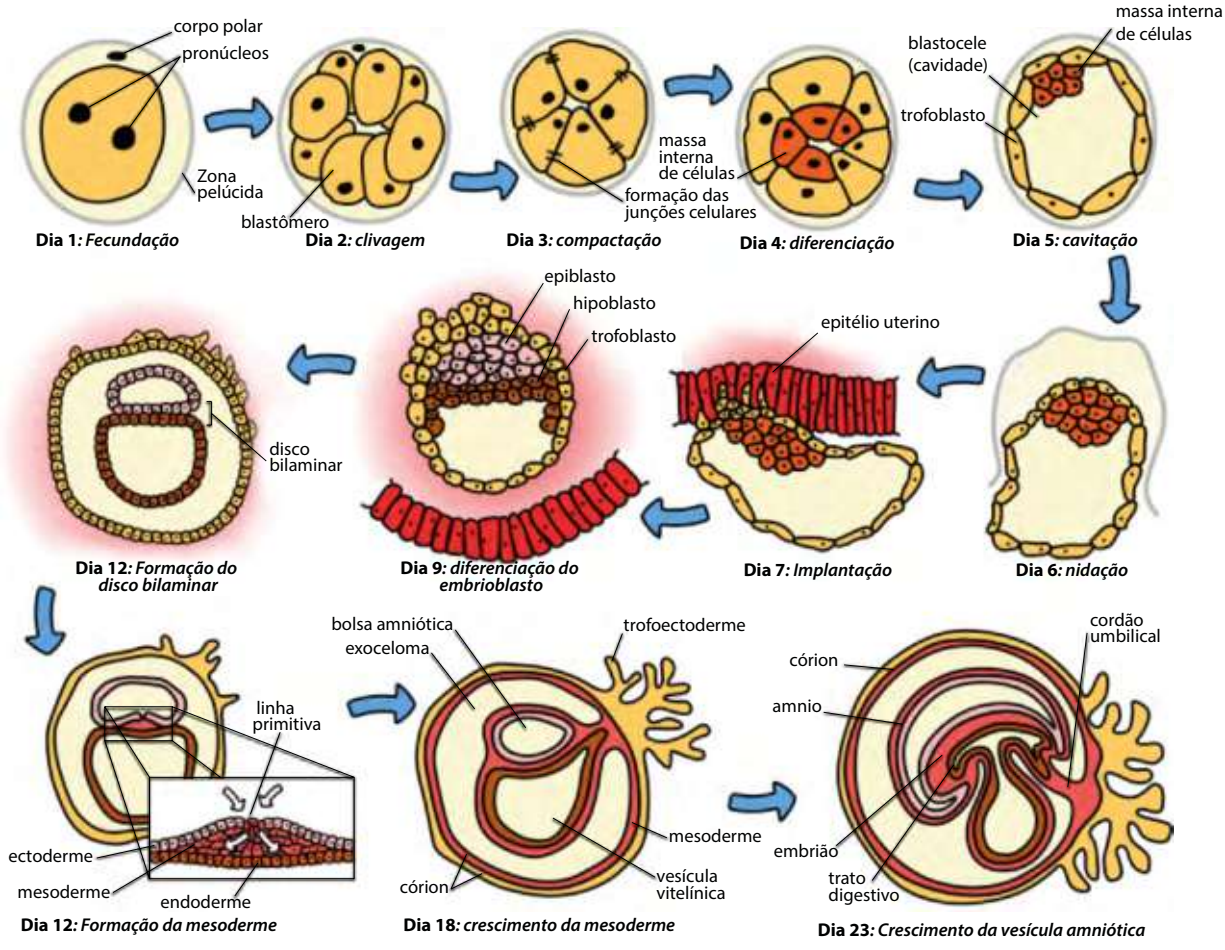


Figura 1- Etapas do desenvolvimento embrionário / Fonte: Wikimedia Commons (2010, on-line).

Descrição da Imagem: desenho esquemático mostrando uma sequência de eventos que ocorrem durante o desenvolvimento embrionário. Dia 1: Fecundação; Dia 2: clivagem; Dia 3: compactação; Dia 4: diferenciação; Dia 5: cavitação; Dia 6: nidação; Dia 7: Implantação; Dia 9: diferenciação do embrioblasto; Dia 12: Formação do disco bilaminar; Dia 18: crescimento da mesoderme; Dia 23: Crescimento da vesícula amniótica.

A primeira diferenciação já ocorre antes mesmo da implantação do blastômero no útero, com a formação dos dois tecidos: o trofoblasto (camada externa) e o embrioblasto (camada interna). Nesse momento, podemos chamar as células do embrioblasto de pluripotentes, devido ao seu potencial de formar todas as células do organismo, com exceção dos anexos embrionários.

Quando a diferenciação continua (Figura 2), podemos chamar **multipotentes** as células formadoras de alguns tipos de tecido. As células da medula óssea, por exemplo, são multipotentes. Quando elas atingem seu grau máximo de diferenciação, nós as chamamos de **unipotentes**. Essas células são muito eficientes em desempenhar determinadas funções no organismo, elas compõem os diferentes tecidos e não podem se transformar em outro(s) tipo(s) de célula(s).

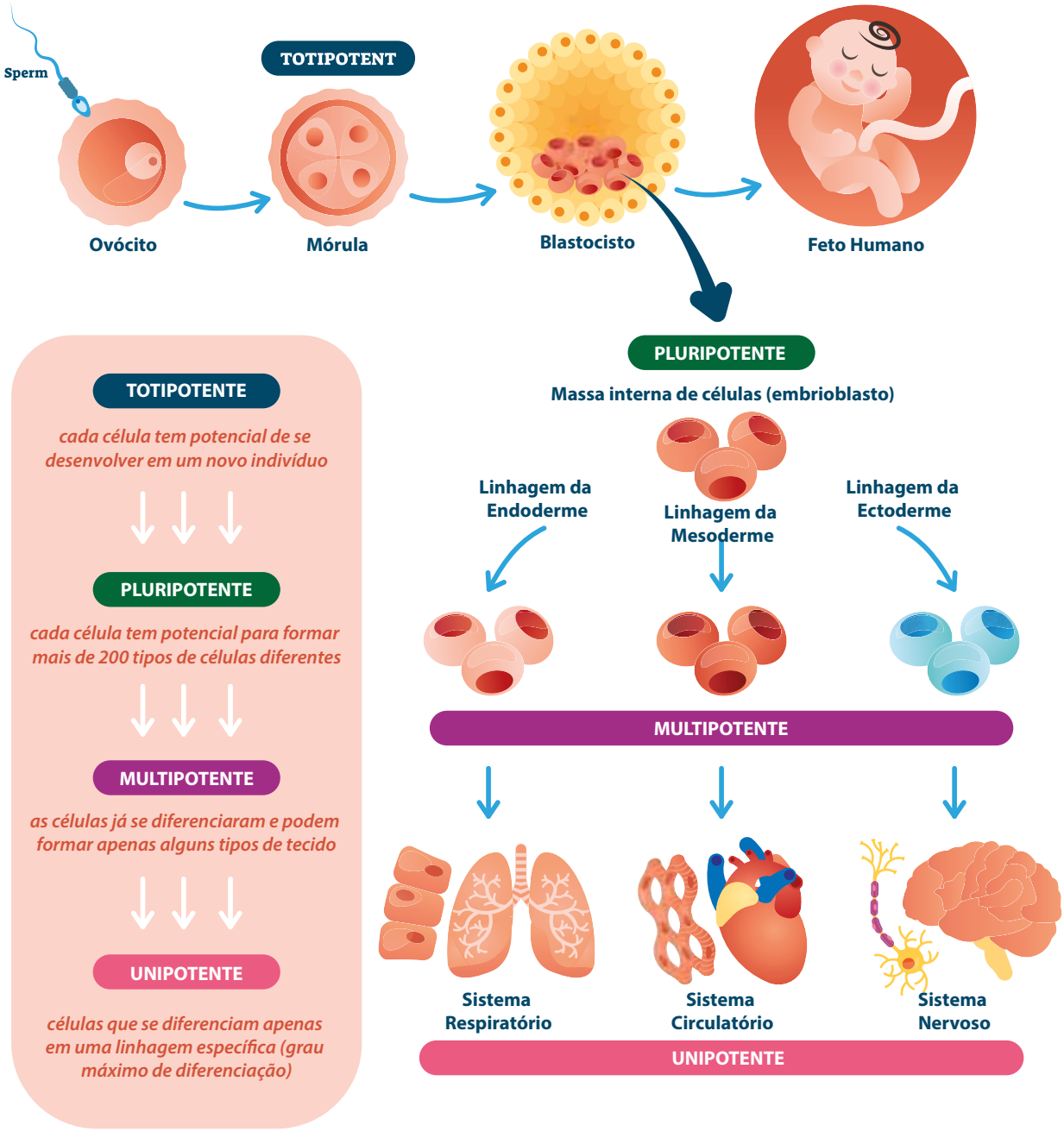


Figura 2 - Células totipotentes e as possibilidades de diferenciação

Descrição da Imagem: desenho esquemático dividido em três partes. Acima, na primeira parte, está o desenvolvimento embrionário dividido em etapas: fecundação (espermatozoide e ovócito), seguida da mórula, do blastocisto e do feto humano. As células da mórula são totipotentes. Na fase de blastocisto, há uma seta no embrioblasto, a massa de células que fica na parte interna do blastocele, indicando que são células pluripotentes. As células do embrioblasto se diferenciam nos três tecidos embrionários primordiais: ectoderme, mesoderme e endoderme. Cada um desses tecidos é multipotente e, de cada um deles, segue uma linhagem: a endoderme origina parte do sistema respiratório; a mesoderme origina o circulatório e a ectoderme, o sistema nervoso. Do lado esquerdo do esquema, há um quadro que traz as definições de totipotente (cada célula tem potencial de se desenvolver em um novo indivíduo), pluripotente (cada célula tem potencial para formar mais de 200 tipos de células diferentes), multipotente (as células já se diferenciam e podem formar apenas alguns tipos de tecido) e unipotente (células que se diferenciam apenas em uma linhagem específica (grau máximo de diferenciação)).

É importante ter em mente que, devido ao padrão de diferenciação, cada tecido embrionário primordial origina apenas tipos específicos de tecidos especializados (Figura 3). Como assim? Vamos trabalhar, então, com exemplos.

A linhagem da ectoderme, por exemplo, origina, ao longo da diferenciação, as células que contém pigmentos, as células da pele e, também, os neurônios. Já a endoderme, ao se diferenciar, forma as células do sistema digestório, que comporão órgãos, como o estômago, o pâncreas e as células do sistema respiratório, que comporão parte dos pulmões e traqueia. A mesoderme, por sua vez, origina os ossos e os músculos que compõem o sistema músculo-esquelético; forma, também, os outros dois tipos de músculos: estriado cardíaco e liso. Além disso, parte da mesoderme se diferencia para formar ovários (nas mulheres) e testículos (nos homens), os quais formarão os gametas.

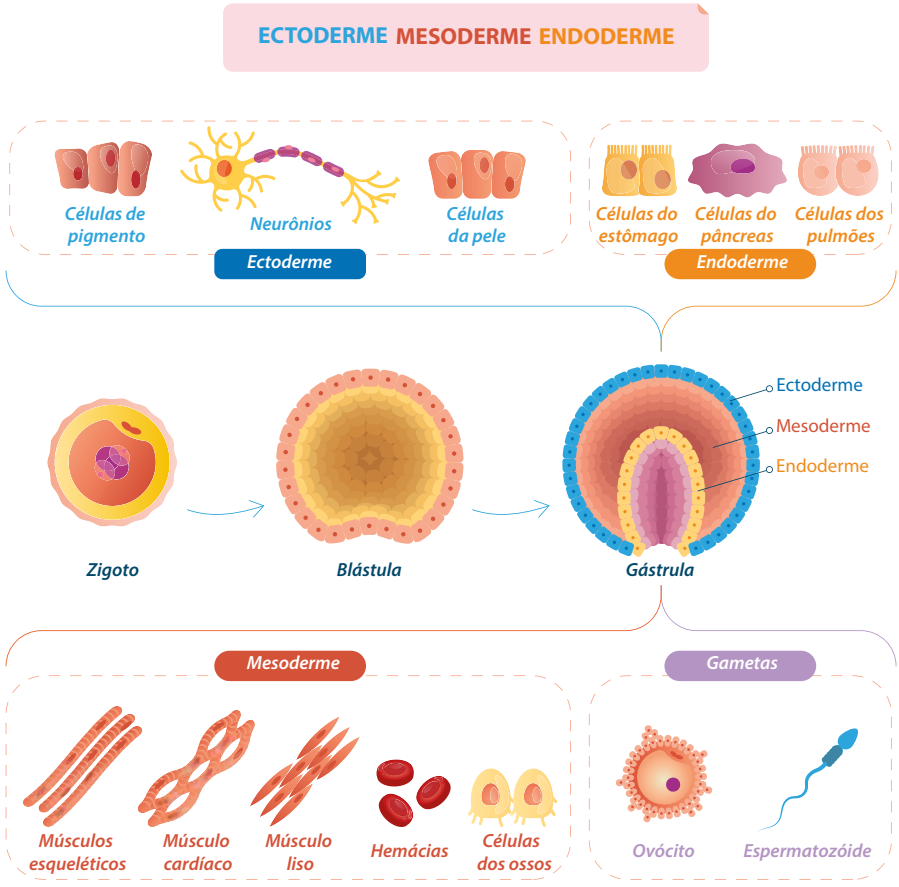


Figura 3 - Diferenciação celular dos tecidos embrionários

Descrição da Imagem: desenho esquemático em que, ao centro, estão os estágios de desenvolvimento embrionário: zigoto, blástula e gástrula. Na gástrula, estão apontados os diferentes tipos de tecido embrionário: a ectoderme em azul, a mesoderme em laranja e a endoderme em amarelo. Acima e abaixo, são indicadas as possíveis diferenciações dos tecidos. A figura exemplifica que a ectoderme forma neurônios e a epiderme; a endoderme forma o sistema digestivo e parte do respiratório (pulmões), e a mesoderme forma os músculos, as hemácias, os ossos e também os gametas.

Todo o processo de diferenciação celular é controlado por meio da expressão gênica diferencial. Cada uma das células do seu corpo, diferenciada ou não, contém, em seu núcleo, uma cópia completa de seu genoma. Ou seja, o DNA contido em uma célula muscular é o mesmo contido em um neurônio, por exemplo. Mas o que diferencia estes dois tipos de célula, então? A diferença entre os tipos celulares se dá por meio da ativação e do silenciamento de alguns grupos de genes, durante o desenvolvimento humano. Essa ativação e esse silenciamento é um processo bastante complexo e demanda uma sequência precisa de eventos, para que o desenvolvimento aconteça de maneira adequada.

Como vimos na unidade anterior, o desenvolvimento embrionário não ocorre de maneira homogênea. Na verdade, o que acontece é um período curto de grande diferenciação celular e pouco crescimento (primeiro trimestre gestacional). Em seguida, vem um longo período de crescimento com pouca diferenciação celular (segundo e terceiro trimestres). Sendo assim, podemos determinar o primeiro trimestre como um **período crítico para o desenvolvimento embrionário** (Figura 4), pois as primeiras estruturas embrionárias externas e internas essenciais se formam da 4ª à 8ª semana. Assim, perturbações durante esse período do desenvolvimento podem originar grandes anomalias congênitas no embrião (SADLER, 2010).

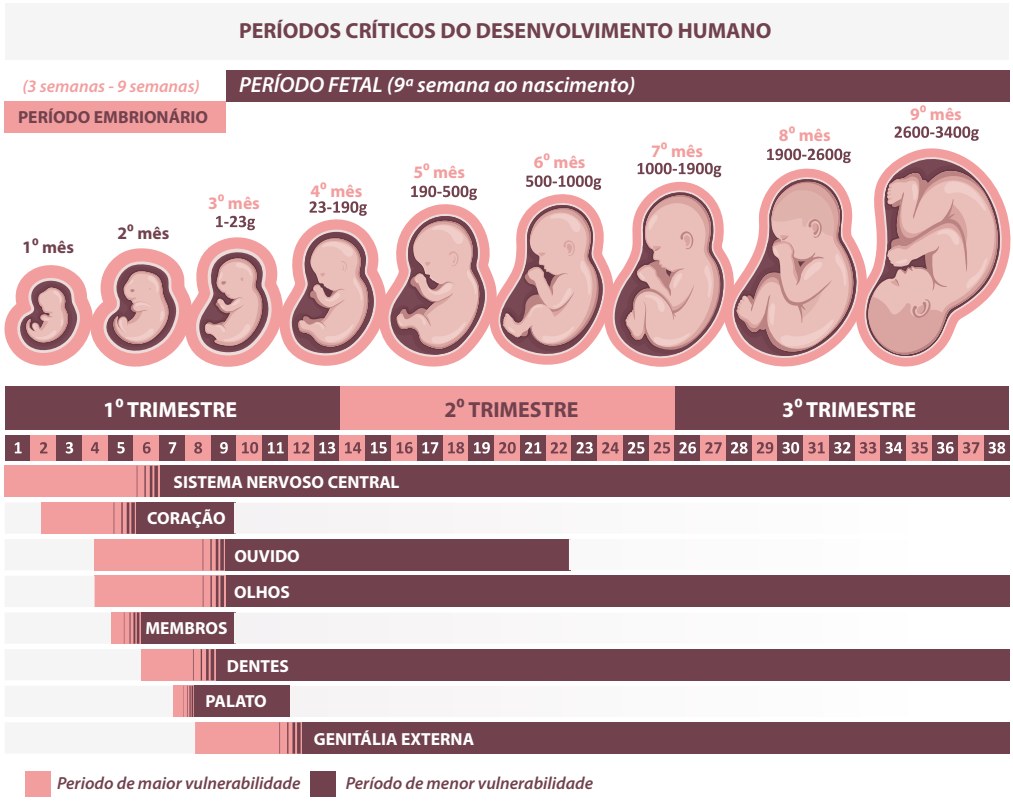


Figura 4 - Períodos críticos do desenvolvimento humano

Descrição da Imagem: o infográfico mostra, em uma barra horizontal, a diferença entre o período embrionário e o fetal. Abaixo desse gráfico, há uma sequência de imagens que mostram o desenvolvimento de um embrião/feto humano ao longo da gestação. Todas as imagens são esquemáticas e estão vistas pela lateral. Logo abaixo das imagens do desenvolvimento, há um gráfico que divide o período gestacional em três trimestres e, abaixo, um que divide em 38 semanas. Assim, o primeiro trimestre vai até a 13ª semana, o segundo trimestre vai da 14ª até a 25ª, e o último trimestre vai da 26ª até a 38ª. Paralelamente e abaixo, estão indicadas as fases de desenvolvimento de alguns órgãos e estruturas: sistema nervoso, coração, ouvido, olhos, membros, dentes, palato e genitais. No gráfico, é possível perceber que o primeiro trimestre é o período mais crítico do desenvolvimento, pois todas essas estruturas estão em formação. Sistema nervoso central, olhos, dentes e externalização dos genitais ocorrem até a 38ª semana.

Sabendo disso, podemos dizer que o período mais crítico do desenvolvimento ocorre quando a divisão celular, a diferenciação e a morfogênese estão em seu ritmo máximo (SADLER, 2010). Como você pode observar na Figura 4, os períodos de maior criticidade variam de acordo com o órgão, a estrutura ou mesmo o sistema a ser considerado. Por exemplo, o período mais crítico para o desenvolvimento cerebral se encontra entre a 3ª e a 16ª semanas (MOORE, 2008). Entretanto tenha em mente que o desenvolvimento do cérebro pode, ainda, ser perturbado depois desse período, pois ele se encontra em diferenciação e desenvolvimento acelerado, após o nascimento (Figura 5) e, inclusive, continua nesse processo durante os dois primeiros anos de vida da criança (SCHOENWOLF *et al.*, 2009).



Figura 5 - O cérebro humano se desenvolve por meio das sinapses

Descrição da Imagem: desenho esquemático de uma cabeça humana colorida em azul, vista em perfil (lateralmente). É possível ver o cérebro desenhado, de onde sai uma região ampliada em forma de círculo. Esse círculo mostra uma sinapse nervosa entre dois neurônios. A sinapse é mostrada como duas estruturas cilíndricas com extremidades em forma de bulbo e com uma base reta, que se complementam, mas não se tocam, formando uma fenda (fenda sináptica), onde ocorre a comunicação entre estas estruturas, representados como pontos brancos na fenda sináptica.

Por falar em desenvolvimento do cérebro (e do Sistema Nervoso como um todo) em crianças e adolescentes, vamos a uma questão importante: você sabia que, morfologicamente, o cérebro de um bebê é bastante diferente de um cérebro de adulto? Essa diferença vai muito além do tamanho e do volume cerebral. Há uma diferença importante na proporção de **substância cinzenta/substância branca** (Figura 6) que ocorre durante o desenvolvimento cerebral.

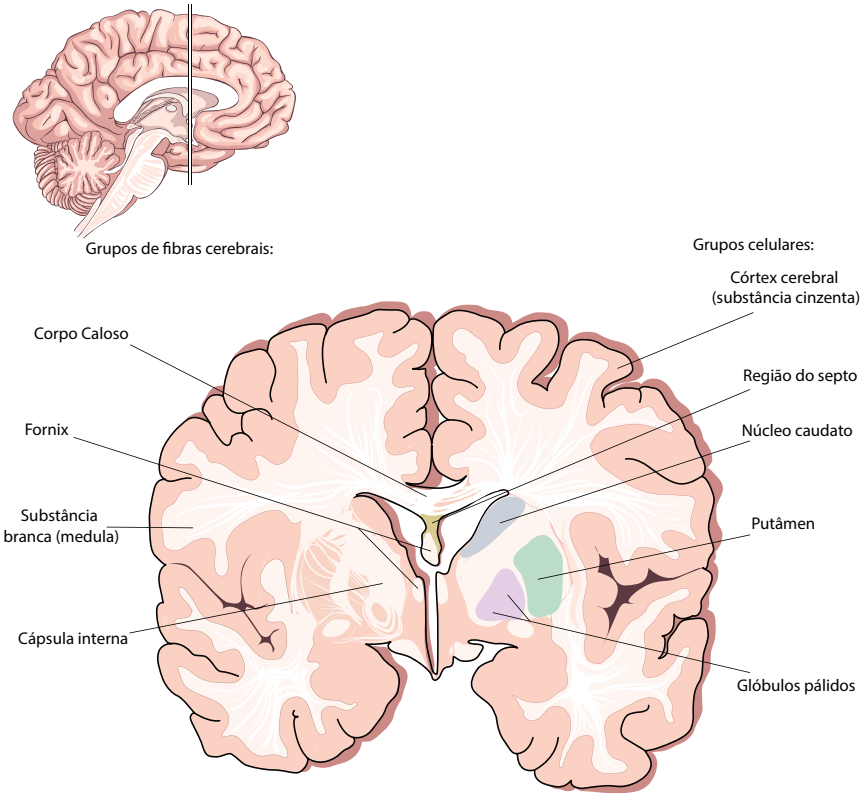


Figura 6 - Cérebro humano em corte frontal

Descrição da Imagem: no topo da figura, à esquerda: cérebro humano esquematizado em vista lateral, com o plano frontal voltado para a direita. Nesse desenho, é ilustrado o plano de corte frontal, que é ampliado. Ao centro, é mostrado o corte frontal de um cérebro humano, indicando algumas estruturas anatômicas. O córtex é a região periférica do cérebro e é formado pela substância cinzenta. A medula cerebral é a região central (interna em relação ao córtex), que é formada pela substância branca.

Essa diferença entre o cérebro infantil e adulto ocorre devido à formação dos neurônios. Ao nascer, o cérebro infantil tem determinada porcentagem de substância cinzenta e de substância branca. Com o passar do tempo e com o amadurecimento cerebral, a substância cinzenta diminui, enquanto o volume de substância branca aumenta. A este fenômeno damos o nome de **plasticidade cerebral**, e é decorrente da própria formação e do crescimento das células nervosas, os **neurônios** (Figura 7).

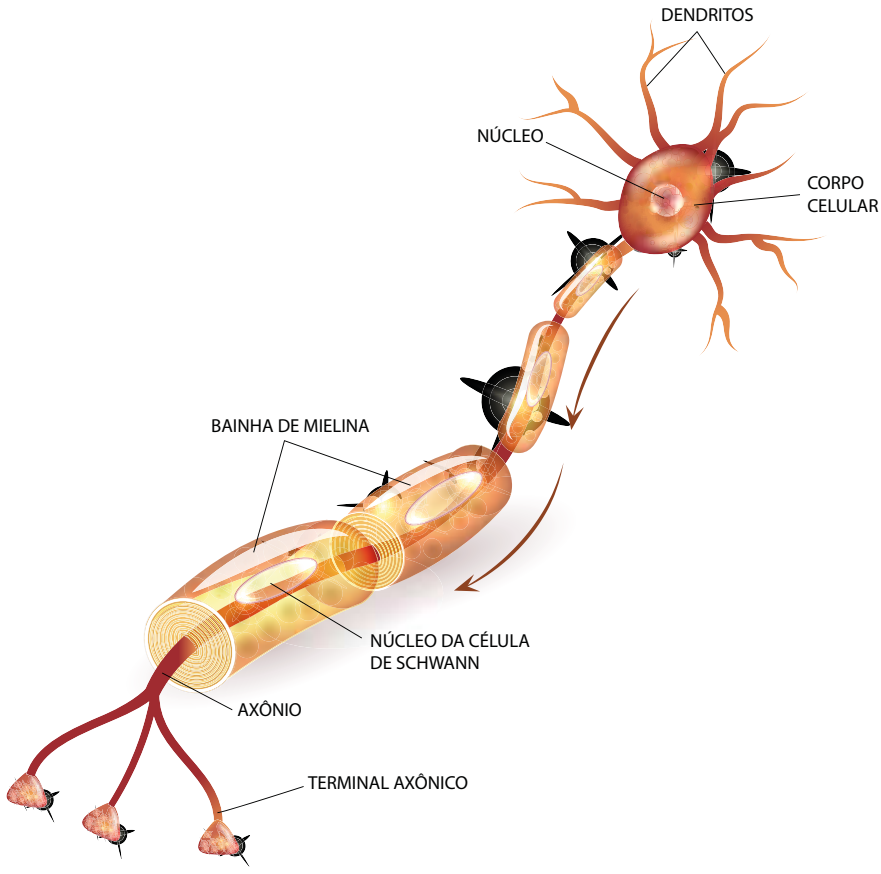


Figura 7 - Estruturas componentes de um neurônio.

Descrição da Imagem: neurônio, colorido em amarelo. O corpo celular e os dendritos estão posicionados na parte superior direita do desenho, de onde sai o axônio com a bainha de mielina (envoltório espesso do axônio, representado em amarelo). O axônio se estende até a parte inferior esquerda da imagem, onde são ilustrados os terminais axônicos. O desenho indica também o sentido do impulso nervoso por meio de setas: dendritos - corpo celular - axônio - terminal axônico.

No cérebro, os neurônios (Figura 7) estão dispostos da seguinte maneira: os corpos celulares formam a substância cinzenta e, portanto, estão situados no córtex cerebral. Enquanto isso, os prolongamentos axônicos compõem a substância branca (Figura 8). No início do desenvolvimento cerebral, ainda há uma grande quantidade de corpos celulares intactos, entretanto as vias de comunicação entre os neurônios (os prolongamentos do axônio) ainda estão se estabelecendo.

Durante o desenvolvimento, os neurônios vão morrendo, o que diminui a quantidade de corpos celulares e, consequentemente, de substância cinzenta. Ao mesmo tempo em que isso ocorre, as conexões entre os neurônios se tornam mais consistentes e, portanto, a proporção de massa branca (em comparação com a cinzenta) aumenta. Desse modo, o cuidado com o desenvolvimento cerebral não deve se limitar à vida pré-natal uma vez que esse desenvolvimento se estende até a infância e a adolescência do indivíduo.

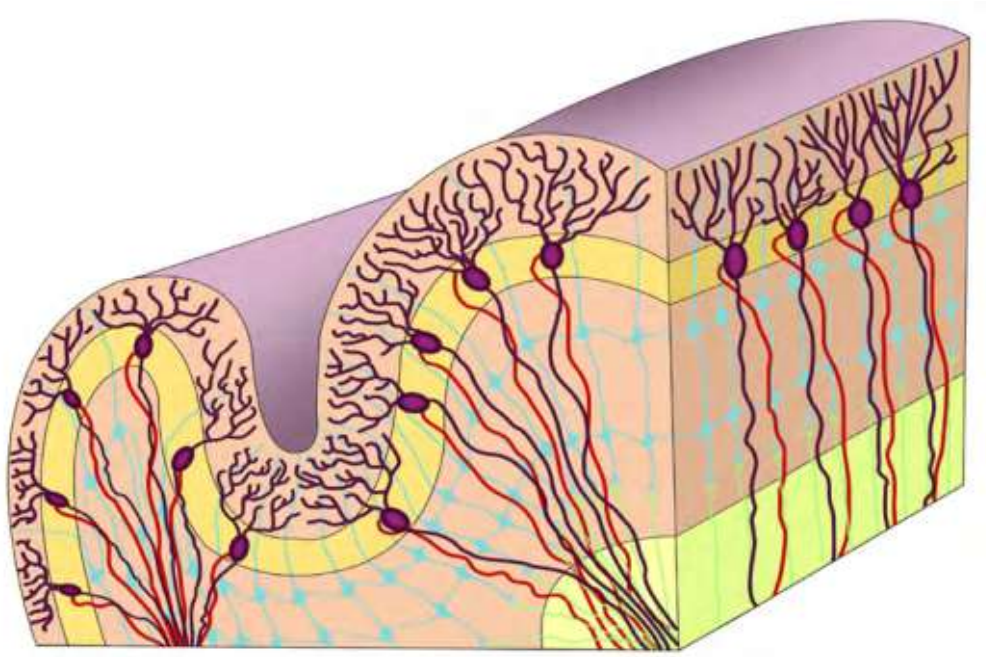


Figura 8 - Cérebro humano visto em corte - os corpos celulares ficam na substância cinzenta (córtex), enquanto que os prolongamentos axônicos compõem a substância branca

Descrição da Imagem: desenho esquemático mostrando o cérebro humano visto em corte. Os neurônios estão dispostos de modo que os dendritos estão voltados para a superfície cortical. Logo abaixo, internamente, estão os corpos celulares neuronais, que compõem a substância cinzenta cortical (aqui representada em amarelo). O axônio de cada neurônio se estende pela substância branca em direção à região central do cérebro, formando a substância branca (aqui representada em rosa).

Agora que você já consegue reconhecer o período de maior vulnerabilidade no desenvolvimento embrionário, conhecerá melhor os tipos de problemas que podem ocorrer durante a gestação e que comprometem a saúde e a qualidade de vida do embrião/feto, inclusive, podendo levá-lo à morte. Chamamos de **anomalias congênitas** os erros do desenvolvimento presentes na ocasião do nascimento (NAZARI; MULLER, 2011). Além disso, chamamos de **teratógenos** quaisquer agentes capazes de produzir anomalias congênitas ou de aumentar a incidência de uma anomalia em determinada população (NAZARI; MULLER, 2011).

Para que uma substância ou um microrganismo seja considerado agente teratogênico, é preciso que este tenha a capacidade de atravessar a barreira placentária que se forma durante o desenvolvimento embrionário.

Os agentes teratógenos são estudados pela **teratologia** (do grego, *teras*, *teratos*, monstro). Este é o ramo da ciência que estuda as causas, os mecanismos e os padrões do desenvolvimento pré-natal anormal (MOORE, 2008), incluindo as causas das anomalias congênitas e suas manifestações (NAZARI; MULLER, 2011). As malformações congênitas constituem a principal causa de mortalidade infantil (MOORE, 2008), especialmente quando levamos em consideração os embriões e os fetos que não conseguiram completar seu desenvolvimento.

Essas malformações podem ser macroscópicas ou microscópicas, podem estar na superfície ou no interior do corpo; além disso, podem ter níveis de comprometimento diferentes na qualidade de vida do indivíduo. De modo geral, os defeitos congênitos podem ser classificados em (NAZARI; MULLER, 2011):

- **Malformação**: alteração na forma de um órgão, parte dele ou de uma porção maior do corpo, resultante de um processo que já se iniciou com alterações.
- **Disrupção**: alteração morfológica de um órgão, parte de um órgão ou uma porção maior do corpo, resultante de uma interferência no desenvolvimento, originariamente, normal (uso de substâncias ou contato com microrganismos).
- **Deformidade**: forma ou posição anormal de parte do corpo causada por forças mecânicas, porém não disruptivas.
- **Síndrome**: padrão de anomalias múltiplas, supostamente, relacionadas, geneticamente.



Observe que uma **síndrome** pode, ou não, levar a uma malformação em um órgão ou em uma região corporal, mas sempre tem manifestações múltiplas.

Até poucas décadas atrás, o diagnóstico de uma anormalidade congênita só podia ser diagnosticado no nascimento. Entretanto com o avanço das ciências da saúde e da medicina, os diagnósticos passaram a ser cada vez mais precoces. Isso é de fundamental importância para o início rápido de intervenções a fim de melhorar a saúde e a qualidade de vida tanto da mãe quanto do embrião/feto. Como o diagnóstico pré-natal de malformações é recente, muitas anormalidades ainda são desconhecidas da ciência.



A identificação de problemas no desenvolvimento de bebês suscita, inclusive, uma questão jurídica muito polêmica: a legalidade (ou não) do aborto. Mas você sabe o que diz a lei brasileira sobre a questão de embriões e fetos com malformações congênitas diagnosticadas durante a gravidez? Para saber mais sobre este assunto, aperte o play e confira nosso podcast.

Ainda que muitas alterações no desenvolvimento embrionário estejam sendo descobertas, as suas principais causas podem ser divididas em (MOORE, 2008):

- Fatores genéticos, como anormalidades cromossômicas.
- Fatores ambientais, como drogas e vírus.

Não podemos, entretanto, ser simplistas assim. Muitas anomalias congênitas comuns podem ser causadas por fatores genéticos e ambientais atuando em conjunto, o que conhecemos pelo nome de **herança multifatorial** (MOORE, 2008). Sendo assim, conforme a teoria contemporânea, a origem dos problemas congênitos pode ser vista como uma interação entre a **herança genética** do embrião e o **ambiente** em que ele se desenvolve (NAZARI; MULLER, 2011).

A herança multifatorial pode ser definida como a ação conjunta e bastante complexa de fatores genéticos e ambientais. Pelo menos 50% das anomalias congênitas ainda têm causas desconhecidas. Dos outros 50%, aproximadamente, 25% são de origem genética; 10% podem ser atribuídos a fatores ambientais ou teratógenos (físicos e químicos), enquanto 15% são decorrentes de causas multifatoriais (MOORE, 2008).

Em uma gestação normal, a informação genética contida no DNA, conforme preconiza o **Dogma Central da Biologia Celular** (Figura 9), é replicada na forma de RNA, o qual, por sua vez, é transcrito para muitos tipos diferentes de proteínas. Essas proteínas formam a estrutura e regulam o metabolismo do indivíduo em formação. Todo este processo é muito minucioso e, por isso, muito sensível a alterações.

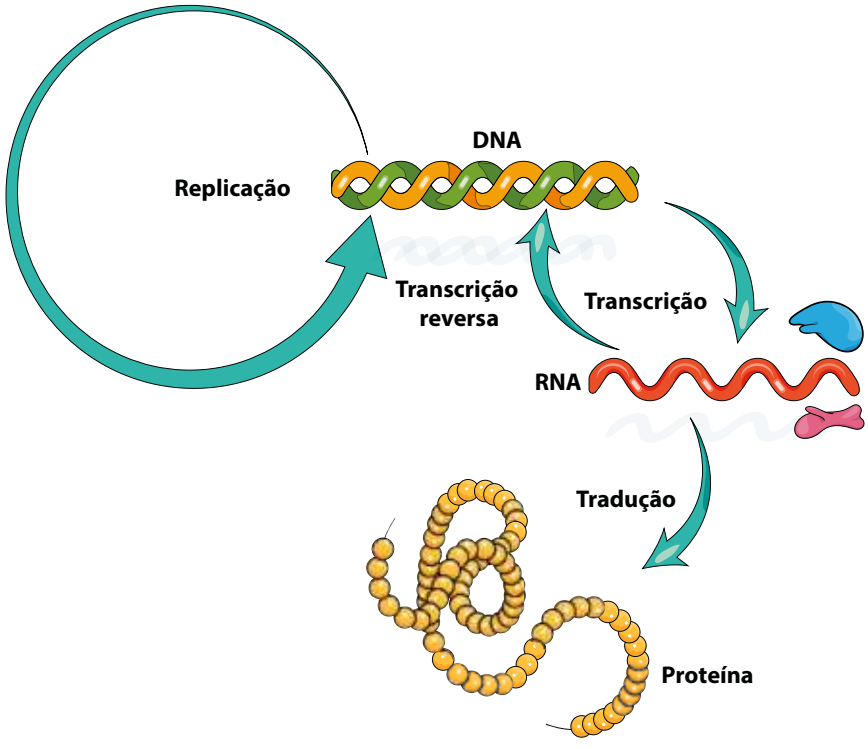


Figura 9 - Dogma central da Biologia Celular e Molecular

Descrição da Imagem: o DNA se replica para formar outra molécula de DNA. Além disso, o DNA pode ser transcrito para RNA. Por meio da transcrição reversa, um RNA pode originar um DNA. O RNA transcrito é, então, traduzido para uma proteína por meio de um ribossomo.

Desse modo, podemos dizer que as estruturas ou os órgãos em desenvolvimento são sujeitos a influências micro e macroambientais que podem interferir no desenvolvimento (NAZARI; MULLER, 2011). Já a causa e o grau de interferência dependem de diversos fatores. Alguns deles se relacionam a vários tipos de anomalias congênitas e, por isso, são importantes para compreender o erro no desenvolvimento. Entre os fatores que podem ser associados ao aumento de incidência de anomalias congênitas estão (NAZARI; MULLER, 2011):

- a idade dos pais.
- a estação do ano.
- o país de residência.
- presença da característica em outros familiares.

Podemos, ainda, agrupar as anomalias congênitas estruturais em categorias (NAZARI; MULLER, 2011) de acordo com as principais características de cada malformação. Assim, temos: agenesia, atresia, ectopia, fendas, fístula, hiperplasia, hipoplasia e multiplicação.

Vamos, então, às definições:

- **Agenesia**: ausência ou não formação de um órgão ou uma estrutura do corpo. Podemos citar como exemplos a ausência de dentes ou rins, assim como a **anencefalia**, que consiste na formação parcial do encéfalo (Figura 10).



Figura 10- Anencefalia

Descrição da Imagem: região cefálica humana com anencefalia, representada em três desenhos: em vista superior, lateral e frontal onde é evidenciado dois hemisférios cerebrais atrofiados (massa pequena e achatada na cor vermelha).

- **Atresia**: obstrução de uma estrutura tubular, como o duodeno ou a traqueia.
- **Ectopia**: formação de uma estrutura ou de órgãos em locais onde, normalmente, não são encontrados. Isso pode ocorrer, por exemplo, na ectopia cardíaca e na ectopia renal.
- **Fendas**: não fusão entre dois componentes que formam uma estrutura ou um órgão. Como exemplo podemos citar a fenda labial e a fenda palatina (Figura 11).

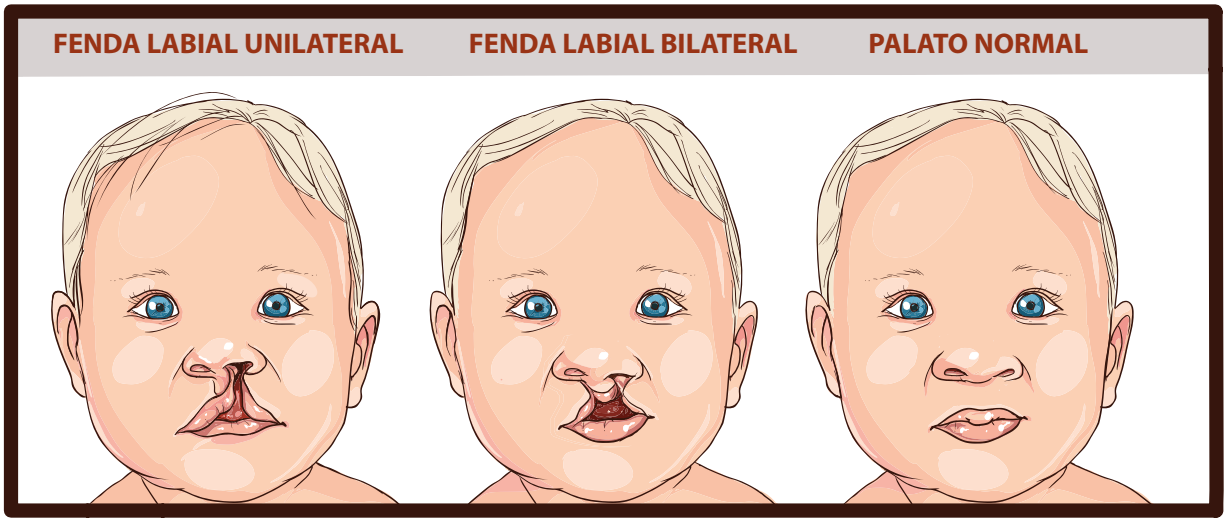


Figura 11 - Tipos de fenda labio-palatina

Descrição da Imagem: três rostos de bebê, em desenho, vistos frontalmente. O primeiro, à esquerda, tem uma fenda labial unilateral. Ao centro, o bebê apresenta uma fenda labial bilateral. À direita, o bebê não apresenta fendas, ou seja, tem o palato normal.

- **Fístula**: comunicação indevida entre dois sistemas tubulares. Por exemplo, há a fístula traqueoesofágica e a fístula urorretal.
- **Hiperplasia**: crescimento excessivo de um órgão ou uma estrutura corporal.
- **Hipoplasia**: crescimento reduzido de um órgão ou uma estrutura corporal. Como exemplo, podemos citar a hipoplasia da mandíbula.
- **Multiplicação**: duplicação de estruturas ou órgãos, de modo que sejam supranumerários (por exemplo, um sexto dedo na mão; Figura 12) ou órgãos acessórios (por exemplo, um terceiro rim).



Figura 12 - Exemplo de polidactilia

Descrição da Imagem: mão de bebê com seis dedos, de modo que há um pequeno dedo extra ao lado do polegar.

Até aqui, analisamos os tipos de malformações. A partir de agora, estudaremos as malformações sob o ponto de vista dos agentes causadores. Assim, ao analisar a capacidade teratogênica de uma substância ou um microrganismo, precisamos levar em consideração três fatores (MOORE, 2008):

- o **período de desenvolvimento** em que o embrião/feto se encontra quando ocorre este contato. Lembre-se de que o período do desenvolvimento mais crítico é aquele em que a divisão celular, a diferenciação celular e a morfogênese ocorrem em maior intensidade (NAZARI; MULLER, 2011).
- a **dosagem** ou o **nível de exposição** do agente teratogênico. De maneira geral, quanto maior a exposição, maiores os riscos de dano.
- a **suscetibilidade individual** do embrião/feto. A suscetibilidade ao teratógeno é determinada pelo estágio de desenvolvimento em que um embrião se encontra quando ocorre o contato. Além disso, cada região ou órgão de um embrião tem um período crítico durante o qual o seu desenvolvimento pode ser perturbado (Figura 4). Desse modo, o tipo de malformação decorrente depende de quais partes e órgãos são mais suscetíveis no momento em que o teratógeno está ativo (NAZARI; MULLER, 2011).

Conforme estudamos na Unidade 2, várias anomalias têm base genética. Por isso, neste momento, focaremos nas malformações congênitas de outras origens, que não sejam genéticas. Sendo assim, abordaremos, aqui, as anomalias causadas por **fatores ambientais** e, também, algumas **anomalias multifatoriais**. Entre as malformações que têm por causa **fatores ambientais**, podemos citar dois eventos históricos importantes, um relacionado a um vírus, outro a um medicamento. O primeiro deles diz respeito a casos de catarata congênita que estavam relacionados a uma epidemia de **rubéola** (Figura 13) que ocorreu, em 1941, na Austrália (MOORE, 2008).



Figura 13 - Sintomas da rubéola

Descrição da Imagem: infográfico com os principais sintomas da rubéola: manchas vermelhas na pele, corrimento nasal, dor muscular, olhos vermelhos, dor de cabeça, espirros, tosse e febre.

O segundo caso diz respeito aos casos de malformações, principalmente, nos membros (Figura 14) de bebês cujas mães fizeram uso de um medicamento sedativo e anti-hemético (para evitar náuseas e vômitos) chamado **Talidomida**, na década de 1960.

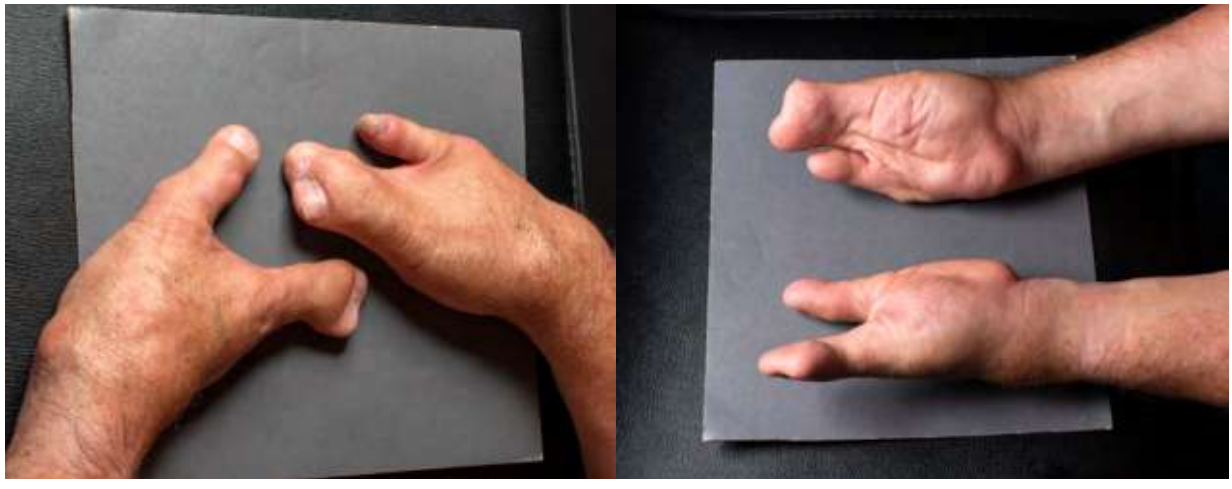


Figura 14- Malformações congênitas decorrentes do uso gestacional de Talidomida.

Descrição da Imagem: mãos apoiadas sobre um fundo preto, com as palmas voltadas para baixo (figura à esquerda) e para cima (à direita), evidenciando malformações congênitas nos dedos, de modo que nem todos os dedos são distinguíveis, e alguns se encontram fundidos em uma estrutura única.

Além da talidomida e da rubéola, diversos fatores ambientais estão relacionados a malformações congênitas, podendo ser chamados de teratógenos químicos, hormonais, infecciosos (via materna) ou nutricionais. Dentre eles, destacaremos os agentes teratogênicos mais recorrentes, categorizando-os em: drogas, medicamentos, compostos químicos, microrganismos e agentes físicos.

Drogas

- **Álcool**: responsável pelo desenvolvimento da **Síndrome do Alcoolismo Fetal** (Figura 15), que provoca retardo do crescimento intrauterino, deficiência intelectual, microcefalia, anomalias oculares e fissuras palpebrais curtas.



Figura 15 - Síndrome do alcoolismo fetal

Descrição da Imagem: à esquerda, cérebro humano em corte lateral, evidenciando as características da Síndrome do alcoolismo fetal: menor quantidade de dobras cerebrais, corpo caloso pouco desenvolvido, microcefalia, córtex cerebral mais estreito e cerebelo menor. À direita, desenho esquemático de uma face humana infantil, com as características da síndrome: lábio superior fino, nariz pequeno, cartilagem nasal baixa, orelhas pequenas, cabeça pequena, fissuras palpebrais curtas, dobras epicânticas, face média plana e mandíbula pouco desenvolvida.

- **LSD**: provoca problemas no desenvolvimento dos membros superiores e inferiores, bem como do Sistema Nervoso Central.
- **Cocaína**: provoca letargia no crescimento intrauterino, microcefalia, anomalias urogenitais e distúrbios neurocomportamentais.

Medicamentos

- **Talidomida**: como já vimos, este é um medicamento sedativo e anti-hemético (Figura 16). Quando utilizado durante a gestação, provoca desenvolvimento anormal dos membros, anomalias faciais, cardíacas e dos rins.

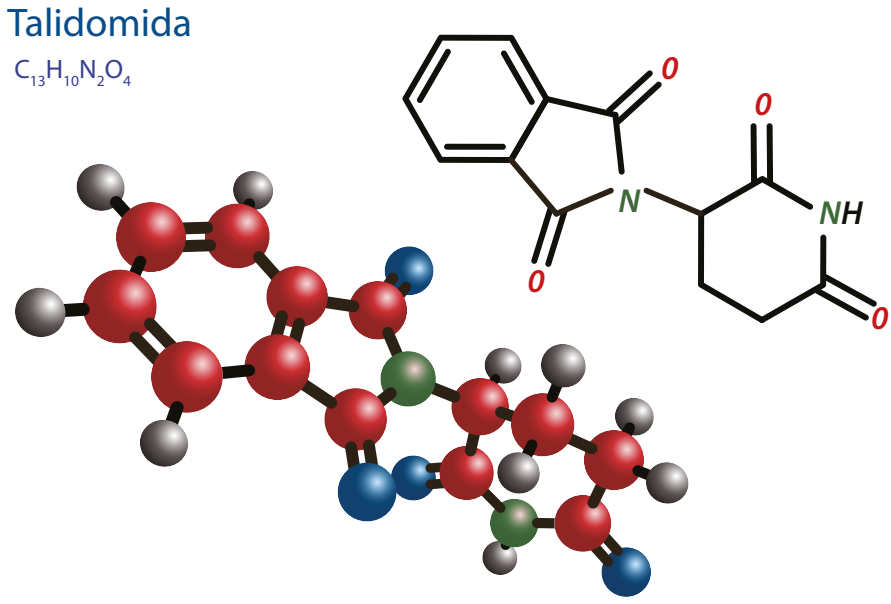


Figura 16 - Composição química da talidomida

Descrição da Imagem: fórmula molecular e estrutural da talidomida. Abaixo, à esquerda, está representada a molécula, tridimensionalmente, com cada átomo representado por esferas de cores diferentes.

- **Ácido Retinoico**: também conhecido como tretinoína, é uma substância derivada da vitamina A, bastante utilizada para fins de tratamento do envelhecimento da pele. Seu uso é tópico, ou seja, ele é aplicado, diretamente, na pele. Entretanto, quando utilizado durante a gravidez, pode levar a anormalidades craniofaciais e cardiovasculares, assim como malformações no tubo neural.
- **Tetraciclina**: é um antibiótico utilizado, geralmente, no tratamento de acne. Quando utilizado durante a gestação, pode levar à formação de manchas nos dentes do bebê.

Compostos químicos

- **Mercúrio**: pode ser absorvido pela pele quando se encontra na forma de Metilmercúrio e tem potencial de ser bioacumulado nos tecidos orgânicos. É altamente tóxico e, na gestação, pode levar à atrofia cerebral e a problemas no desenvolvimento cognitivo.

- **Chumbo**: poluente ambiental proveniente da queima de combustíveis fósseis. Os principais locais de absorção do chumbo no organismo são os tratos gastrointestinal e respiratório. Depois de ser absorvido, o chumbo pode ser encontrado no sangue, nos tecidos moles e nos mineralizados (MOREIRA; MOREIRA, 2004). Nas primeiras semanas de desenvolvimento embrionário, pode causar atrasos no crescimento corporal e distúrbios neurológicos.

Microrganismos

- **Citomegalovírus**: (Figura 17) é um tipo de herpes vírus que pode gerar uma ampla gama de sintomas, podendo, inclusive, ser assintomático. Entre os sintomas estão febre e cansaço, ou, ainda, alguns mais graves que comprometem a visão, as funções cerebrais e de outros órgãos. No embrião, o citomegalovírus pode levar à microcefalia (Figura 18), hidrocefalia, problemas no desenvolvimento cognitivo e anomalias hepáticas.

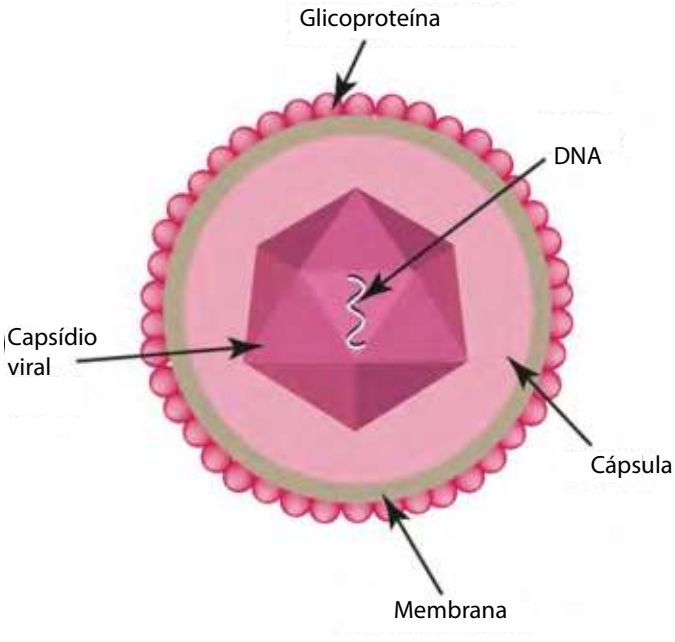


Figura 17 - Estrutura de um citomegalovírus

Descrição da Imagem: desenho esquemático da estrutura de um citomegalovírus, com a cápsula (representada por um círculo com estruturas redondas em sua superfície, as glicoproteínas), a membrana, o capsídeo viral (representada por um icosaedro em rosa, no centro da estrutura circular), e o DNA (representado por um filamento serpentiforme ao centro do icosaedro).

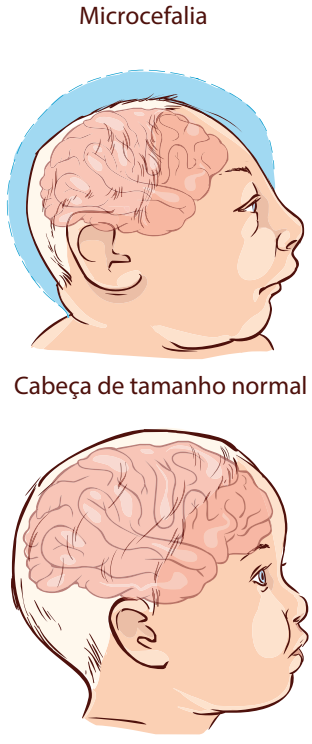


Figura 18 - Comparação entre cérebro com e sem microcefalia

Descrição da Imagem: dois desenhos esquemáticos da cabeça de bebês humanos. À cima, está um bebê com microcefalia, ou seja, com o cérebro menor do que o de uma criança normal (à baixo).

- **Toxoplasma**: você já ouviu dizer que grávidas precisam manter distância de fezes de gatos, ou, até mesmo, evitar a ingestão de carne crua ou de hortaliças mal higienizadas? Isso é por causa do risco de toxoplasmose, durante a gestação. O *Toxoplasma gondii* é um protozoário parasita de felinos, por isso, podemos dizer que a toxoplasmose (Figura 19) é uma zoonose. Os gatos domésticos infectados liberam formas infectantes do protozoário, no ambiente, por meio de suas fezes, que, eventualmente, acabam contaminando os seres humanos. Esse protozoário tem a capacidade de atravessar a barreira placentária e, quando isso ocorre, pode acarretar em microcefalia, microftalmia, perda da audição e perturbações neurológicas no embrião ou feto.

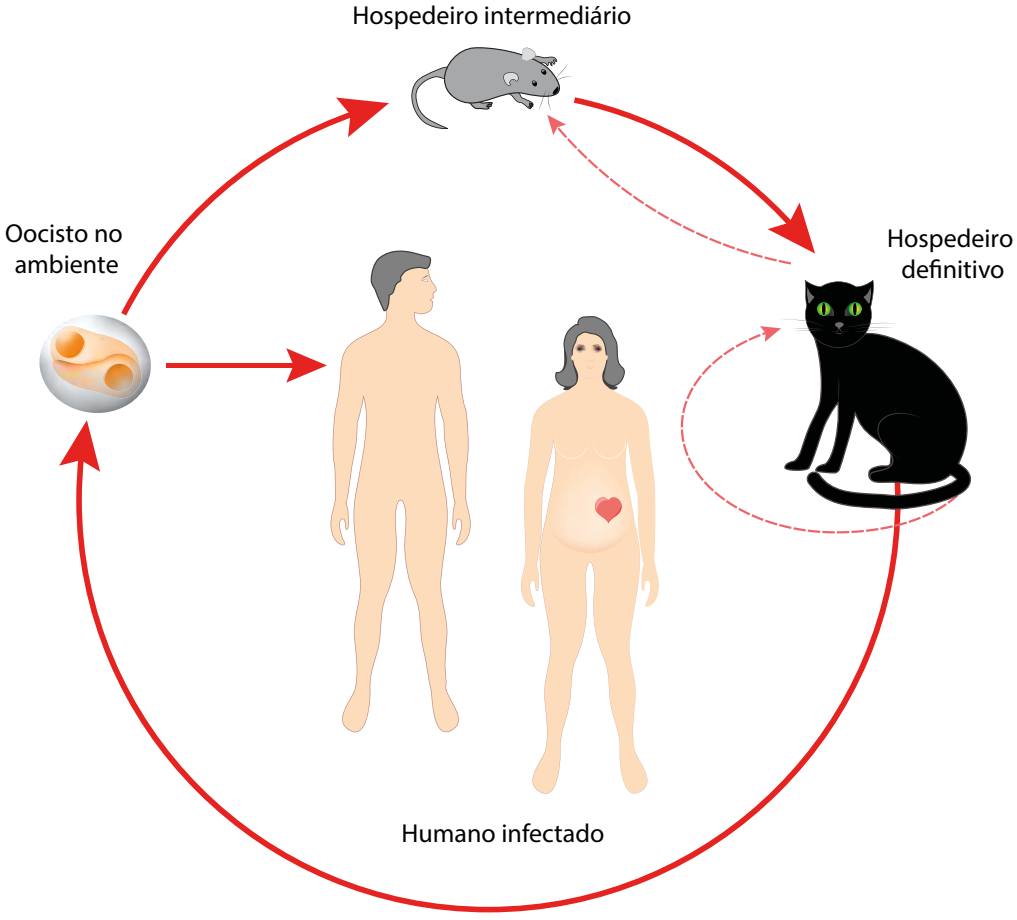


Figura 19 - Ciclo de transmissão da toxoplasmose

Descrição da Imagem: a toxoplasmose é uma zoonose que tem como hospedeiro definitivo os gatos domésticos. Pelas fezes, os gatos infectados liberam as formas infectantes de *Toxoplasma gondii*, que podem infectar outros gatos, os seres humanos e, também, os ratos.

- ***Treponema***: *Treponema pallidum* (Figura 20) é o nome científico de uma bactéria gram-negativa do grupo das espiroquetas (que tem forma espiral), anaeróbia facultativa e é o agente patológico da sífilis. Quando uma gestante contrai sífilis, o embrião/feto pode apresentar hidrocefalia, dentes e ossos anormais (MOORE, 2008).

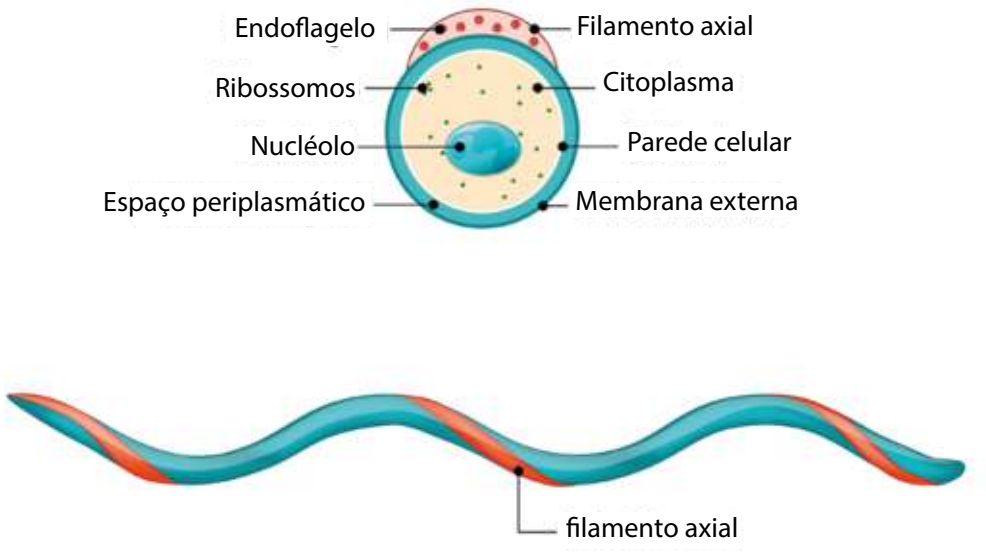


Figura 20 - Estrutura morfológica de *Treponema pallidum*

Descrição da Imagem: desenho esquemático mostrando *Treponema pallidum* em vista lateral, que forma uma espiral alongada. Acima, está a vista em corte transversal, onde é possível identificar estruturas como o citoplasma, os ribossomos, o nucléolo e a parede celular.

- **HIV**: o vírus da imunodeficiência adquirida é responsável por atacar o sistema imunológico de quem o contrai. O HIV, quando congênito, pode provocar a ausência de crescimento, microcefalia, anormalidades faciais e do crânio.
- **Herpes simples:** o vírus da herpes também apresenta potencial teratogênico, podendo levar à hepatomegalia (aumento do fígado), hidrocefalia e anemia do embrião ou feto.

Documentário: Todo cuidado do mundo
Ano: 2018
Sinopse: quatro mulheres com muitas histórias de vida, muitas experiências nem sempre boas. Todas são mães que amam, intensamente, seus filhos e filhas. Sabrina, Glaucilene, Alessandra e Josileide têm em comum a consciência de que suas crianças foram acometidas pela Síndrome do Zika Vírus, merecem e necessitam de *Todo Cuidado do Mundo*.
Para acessar, use seu leitor de QR Code.

- **Zika vírus**: um dos agentes teratogênicos mais recentemente descoberto, o zika vírus tem relação com a microcefalia em bebês cujas mães contraíram o zika, durante a gestação (Figura 21).

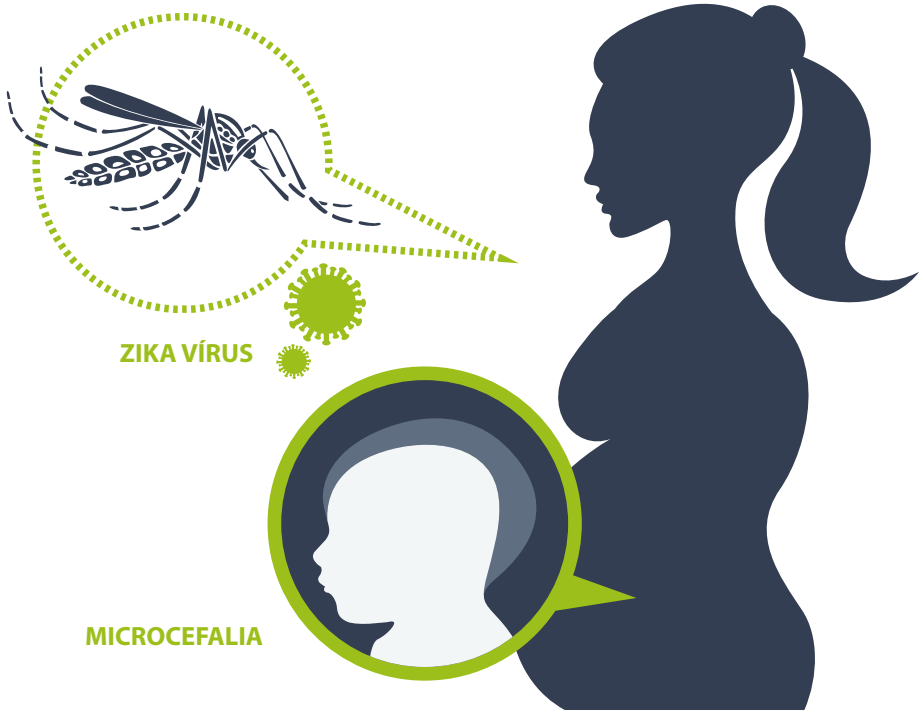


Figura 21 - O zika vírus está relacionado com a microcefalia

Descrição da Imagem: mulher gestante, que é picada por um mosquito *Aedes aegyptii* contaminado pelo Zika vírus, está gestando um feto com microcefalia (representado por um perfil de um feto com um tamanho de crânio menor que o normal).

A transmissão desse vírus dá-se por meio da picada do mosquito *Aedes aegyptii* e, por isso, trata-se de uma doença com incidência tropical (Figura 22).

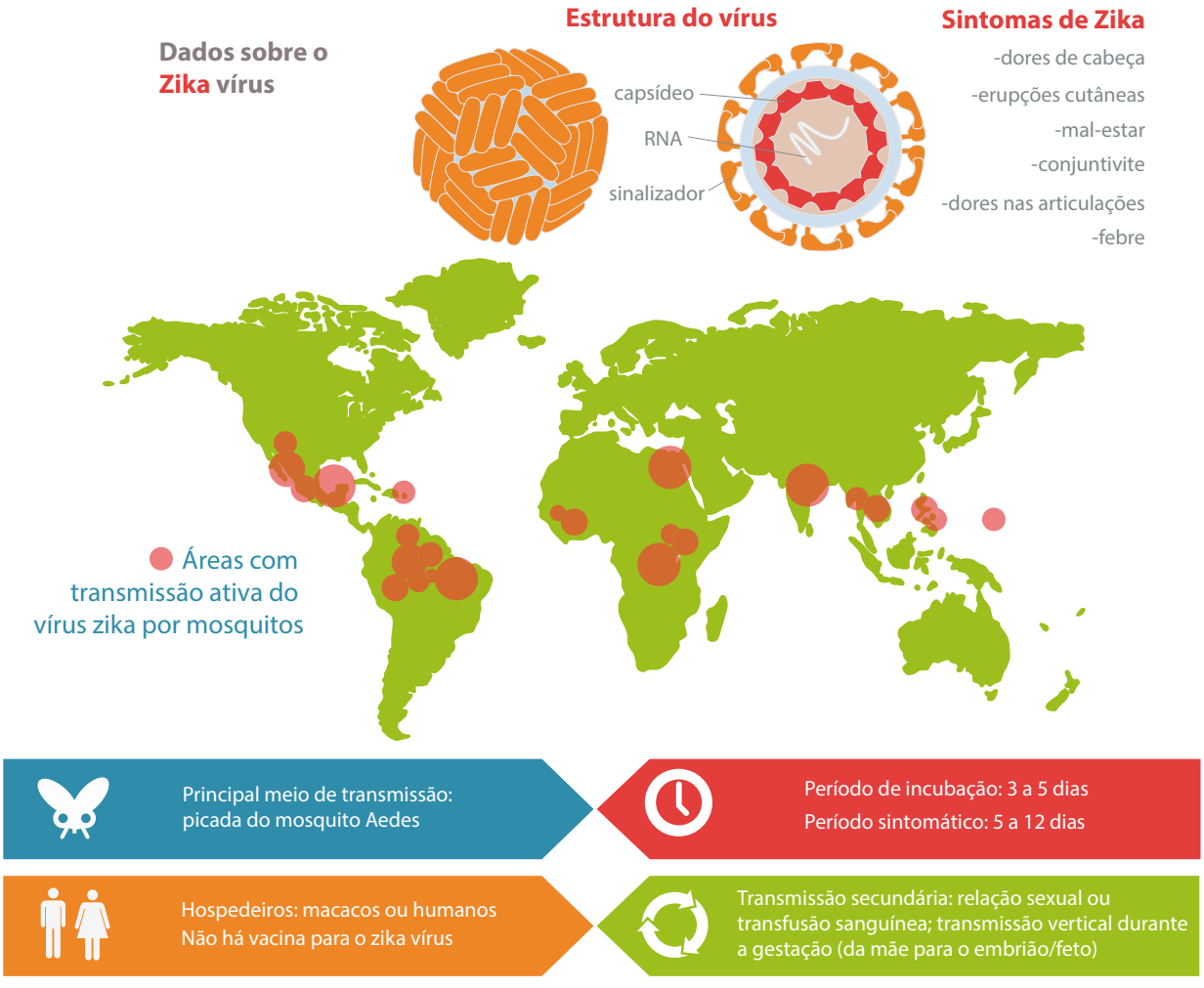


Figura 22 - Dados sobre o Zika vírus

Descrição da Imagem: infográfico com um mapa mundi ao centro, em que são indicadas as regiões de ocorrência do mosquito transmissor do Zika Vírus, todos na região tropical (Norte e Nordeste do Brasil, América Central, Parte do México, Parte da África e da Ásia). Acima, há um desenho com a estrutura em forma de cápsula do zika vírus.



Agentes físicos

- **Raio X**: A exposição excessiva a raios X pode levar ao desenvolvimento de microcefalia, espinha bífida, fenda palatina e malformações nos membros.



Além das malformações congênitas de origem genética (como vimos na Unidade 2) e de origem ambiental, as anomalias podem ainda ser causadas por **herança multifatorial**. Nesse padrão, ocorre a combinação de **fatores genéticos** e **ambientais**, de modo que usualmente são grandes anomalias isoladas, como os defeitos do tubo neural, cardíacos e do tubo digestório (NAZARI; MULLER, 2011).

Como você pode perceber, são muitos os fatores que podem interferir no desenvolvimento de um embrião ou feto. Nós discutimos a presença de fatores genéticos, intrínsecos, bem como os fatores externos. Entretanto, existe ainda um fator fundamental nas gestações: a **alimentação**. Uma alimentação saudável e equilibrada é essencial para o crescimento e desenvolvimento adequado do bebê, bem como para a manutenção da saúde materna.

Embora haja evidências consistentes de que muitas deficiências nutricionais, como é o caso das vitaminas, sejam teratogênicas em animais de laboratório, a evidência para a causa e os efeitos específicos em seres humanos ainda é pouco documentada na literatura científica (SADLER, 2010). Entretanto, uma alteração nutricional bastante significativa para o desenvolvimento embrionário é a deficiência materna de **ácido fólico** (Vitamina B9), conforme você pode perceber no início desta unidade.

O ácido fólico é encontrado em alimentos de origem animal e, portanto, pessoas com dietas vegetarianas estritas ou veganas podem apresentar deficiência de Vitamina B9. Nesses casos, a suplementação durante a gestação é fundamental.

Isso porque essa vitamina participa do processo de síntese de DNA, de modo que é essencial para o processo de desenvolvimento celular. A carência de Vitamina B9 durante a gestação pode caracterizar um quadro clínico chamado espinha bífida (Figura 23). Ela se caracteriza por malformações congênitas devido a uma falha no desenvolvimento da coluna vertebral e uma formação incompleta da medula espinhal e das estruturas que a protegem (MOORE, 2008).

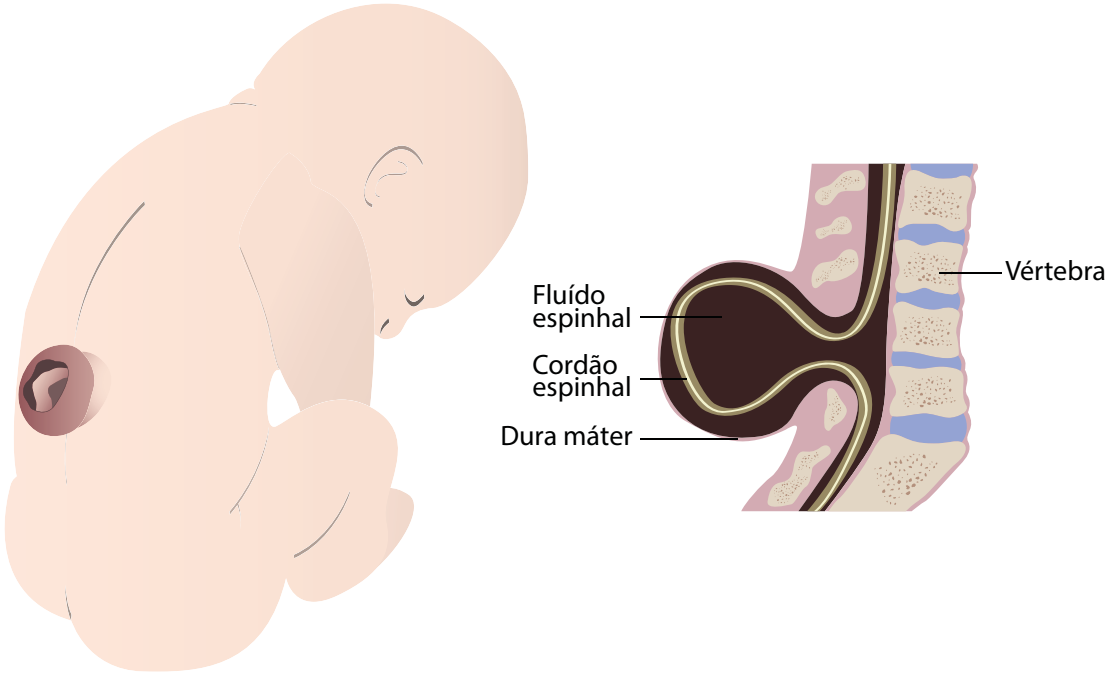


Figura 23 - Espinha bífida

Descrição da Imagem: a figura representa um bebê com espinha bífida. À esquerda: desenho de um recém-nascido de costas, mostrando a localização lombar da estrutura que se projeta para fora da coluna vertebral. À direita: espinha bífida vista em corte, de modo que é possível ver que a medula espinhal não se fechou completamente, formando uma volta que se projeta para fora das vértebras.

Assim como o ácido fólico, é importante lembrar, aqui, que a deficiência de Vitamina C e de ferro durante a gestação também podem levar a efeitos teratogênicos. Por isso, é de fundamental importância que a gestante receba acompanhamento médico e nutricional adequado.

Outro exemplo de malformação influenciada por fatores nutricionais é o **cretinismo endêmico**. Causado pela deficiência de **iodo**, é caracterizado por prejuízo nos crescimentos mental e físico. A nutrição materna ruim, antes ou durante a gravidez, contribui para o baixo peso ao nascimento e defeitos congênitos, e a restrição alimentar grave durante a gravidez está associada a aumento duas ou três vezes maior de esquizofrenia nos descendentes (SADLER, 2010).

Como você pode notar, o período mais crítico ao desenvolvimento embrionário situa-se nas primeiras semanas. Coincidentemente, esse é o período em que, geralmente, a gravidez ainda não foi descoberta. Por isso, o uso de drogas e/ou medicamentos durante a gestação é muito elevado, pois de 40 a 90% das mulheres grávidas consomem, pelo menos, um destes produtos, principalmente no primeiro trimestre de gravidez (NAZARI; MULLER, 2011). Assim, o ideal é evitar o uso de qualquer medicamento ou substância teratogênica durante o primeiro trimestre de gestação, especialmente nas oito primeiras semanas de desenvolvimento.

Em breve, você será um(a) nutricionista. Assim, muito provavelmente, você atenderá gestantes. Por isso, além de conhecer as etapas do desenvolvimento embrionário, é preciso que você saiba identificar possíveis carências nutricionais que possam interferir no desenvolvimento do bebê. Além disso, você, também, precisará reconhecer agentes teratogênicos, a fim de conscientizar as futuras mães de evitar sua utilização ou consumo. Assim, se as mulheres forem prevenidas quanto aos efeitos nocivos das drogas, dos produtos químicos e de vírus, muitas pacientes podem evitar a exposição de seus filhos a esses agentes teratogênicos.

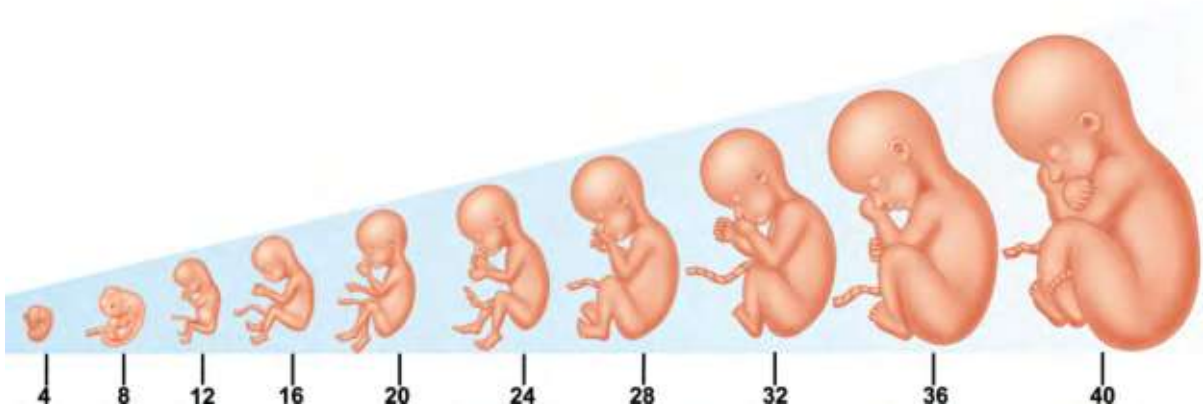
Como você pode perceber ao longo desta unidade, existem muitos fatores e muitas substâncias que podem interferir no desenvolvimento embrionário. Sabendo disso, faremos uma síntese das principais substâncias com potencial teratogênico e seus efeitos. O quadro a seguir (Quadro 1) tem a função de resumir e sintetizar essas substâncias.

Droga/medicamento	
Álcool	Síndrome do alcoolismo fetal: retardo do crescimento intrauterino, retardo mental, microcefalia, anomalias oculares e fissuras palpebrais curtas.
LSD	Defeitos dos membros e do sistema nervoso central.
Cocaína	Retardo do crescimento intrauterino, microcefalia, anomalias urogenitais e distúrbios neurocomportamentais.
Talidomida	Desenvolvimento anormal dos membros, anomalias faciais, cardíacas e dos rins.
Ácido retinoico	Anormalidades craniofaciais e cardiovasculares e defeitos do tubo neural.
Tetraciclina	Dentes manchados.
Compostos químicos	
Metilmercúrio	Atrofia cerebral e retardo mental.
Chumbo	Retardo de crescimento e distúrbios neurológicos.
Agentes infecciosos	
Citomegalovírus	Microcefalia, hidrocefalia, retardo mental e anomalias do fígado.
Toxoplasma	Microcefalia, microftalmia, perda da audição e perturbações neurológicas.
Treponema	Hidrocefalia, dentes e ossos anormais.
HIV	Ausência de crescimento, microcefalia, anormalidades faciais e do crânio.
Rubéola	Retardo do crescimento intrauterino e pós-natal, anormalidades cardíacas, microcefalia,microftalmia, catarata, glaucoma, retardo mental e distúrbios dos ossos e do fígado.
Herpes simples	Aumento do fígado, hidrocefalia e anemia.
Agentes físicos	
Raio X	Microcefalia, espinha bífida, fenda palatina e defeitos dos membros

Quadro 1 - Síntese de alguns fatores ambientais causadores de malformações congênitas
Fonte: Nazari e Muller (2011, pág. 193).

MAPA MENTAL

1. Durante o desenvolvimento embrionário, existe um período chamado de crítico, devido ao grande risco de aborto espontâneo. Observe a imagem seguinte que mostra as semanas de desenvolvimento:



Com base na imagem, podemos dizer que o período crítico do desenvolvimento se encontra:

a) Apenas na quarta semana de gestação, pois é o período em que a mãe, geralmente, ainda desconhece a gravidez.

b) Entre a primeira e a oitava semanas, devido à grande diferenciação de tecidos e órgãos.

c) Na última semana, devido ao risco de queda e de choques mecânicos.

d) Entre a semana 16 e 36, pois o bebê está em crescimento.

e) Entre as semanas 32 e 40, pois é o momento de maior importância nutricional para o bebê.

2. Quando uma mulher engravida, é muito comum que ela escute conselhos do tipo: "Fique longe de fezes de gatos", "Cuide de suas vitaminas", ou mesmo, "Não consuma álcool". Qual a fundamentação biológica para estes cuidados? Explique os riscos.

3. Leia o texto a seguir:

"A infecção por Zika Vírus na maioria dos casos é uma doença branda e tem cura espontânea depois de 10 dias. As principais complicações são neurológicas e devem ser tratadas caso a caso, conforme orientação médica. A febre por vírus Zika é descrita como uma doença febril aguda, autolimitada, com duração de três a sete dias, geralmente sem complicações graves. Todo o tratamento é oferecido, de forma integral e gratuita, pelo Sistema Único de Saúde (SUS)".

BRASIL. **Zika Vírus**. Brasília, 3 maio 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/z/zika-virus

Apesar dos sintomas, relativamente, leves nos doentes de zika vírus, seu principal risco se encontra no potencial teratogênico que esse vírus apresenta. Isso significa que:

a) O zika vírus tem transmissão muito rápida e direta, por isso, tem potencial para se tornar pandêmico.

b) As mães que contraíram o zika vírus tiveram bebês com severas deficiências nutricionais.

c) O zika vírus não consegue atravessar a barreira placentária, por isso, nas mães infectadas, os sintomas são mais graves.

d) A teratogênese do zika vírus se relaciona à microcefalia em bebês cujas mães foram infectadas, durante a gestação.

e) É uma doença de ocorrência mundial.

MEU ESPAÇO

Unidade 1

1. D. Embora todos os seres vivos apresentem características diferentes entre seus organismos, uni ou multicelulares, eles compartilham características semelhantes, como a membrana plasmática, que possui em sua composição fosfolipídios, dispostos em uma bicamada, proteínas integrais ou periféricas, com funções distintas entre os tipos celulares, colesteróis que permitem a fluidez dos fosfolipídios e proteínas na membrana e carboidratos, que se associam aos lipídios, formando glicolipídios e, também, à proteínas, formando as glicoproteínas.

   Estruturas, como celulose, peptidoglicano e quitina, estão presentes nas paredes celulares de vegetais, bactérias e fungos, respectivamente, e não na membrana plasmática.

2. E. As células possuem características semelhantes, como a membrana plasmática, no entanto algumas possuem uma camada a mais, após a membrana, como as bactérias que possuem uma parede celular composta de peptidoglicano (proteínas + glicídios). Células eucariontes, com exceção das do animal, também, apresentam paredes celulares, como as plantas, que possuem essa estrutura composta de celulose, um polissacarídeo, além de fungos, que possuem parede celular de quitina, um polissacarídeo.

3. A. Os complexos de Golgi são estruturas circulares achatadas presentes no interior de células eucariontes, como animais e vegetais, e têm como função a recepção de moléculas sintetizadas no retículo endoplasmático rugoso, como proteínas e enzimas, formando, em sua face, trans vesículas de secreção que serão encaminhadas até a membrana plasmática e liberação no meio extracelular, ou ainda, na formação de lisossomos, cujo interior está rico em enzimas hidrolíticas capazes de realizar digestão de moléculas. Os responsáveis pela síntese de proteínas nas células são os ribossomos. O retículo endoplasmático liso é responsável pela síntese de lipídios e colesterol, um precursor na síntese de hormônios esteroides. Já o retículo endoplasmático rugoso está associado a ribossomos para a síntese de proteínas. Os ribossomos associados ao RER produzem as proteínas e enzimas que serão secretadas pelas células.

4. A. Osmose é um transporte passivo que ocorre, por meio da membrana plasmática, e consiste na passagem de água de um meio hipotônico (menos concentrado em soluto) para um meio hipertônico (mais concentrado em soluto). A imagem da atividade apresenta, no copo esquerdo, uma diferença de concentrações entre as divisões existentes, sendo o lado esquerdo do copo hipotônico, e o lado direito hipertônico, portanto, a tendência é que ocorra a osmose. Logo, a água vai para o lado direito do copo, com o objetivo de deixar os dois lados isotônicos (com a mesma concentração).

5. C. Os organismos vivos possuem mecanismos energéticos em suas células, capazes de produzir energia química em forma de ATP (adenosina trifosfato), que será utilizada no metabolismo celular. No caso de bactérias, o processo mais descrito na literatura é a fermentação lática, com a degradação parcial da glicose e formação de duas moléculas de ácido lático e duas moléculas de ATP de saldo; os fungos, como as leveduras, realizam a fermentação alcoólica, semelhante à fermentação lática, porém seu produto são duas moléculas de etanol. As mitocôndrias são organelas membranosas existentes, entre outros seres vivos, nas células animais, e são responsáveis pela síntese de energia (ATP). A fotossíntese, que ocorre, parcialmente, nos cloroplastos das plantas, é a responsável pela produção de matéria orgânica (glicose), que será utilizada, na sequência, pelas mitocôndrias de suas células para a produção de energia (ATP).

6. E. As miofibrilas, que são as menores ramificações de fibras do músculo, possuem estruturas contráteis denominadas sarcômeros. Estes possuem as fibras proteicas actina e miosina, em que a miosina possui cabeças que se conectam na miosina e movimentam suas cabeças na presença de ATP. Esta movimentação, em conjunto com várias outras miosinas das miofibrilas, causam a contração do músculo e possuem força suficiente para realização dos movimentos.

Unidade 2

1. C.

	Timina	Adenina	Citosina	Guanina
Amostra 1	20%	20%	**30%**	30%
Amostra 2	**35%**	35%	15%	15%
Amostra 3	40%	**40%**	10%	10%

De acordo com a regra de Chargaff, as porcentagens das bases nitrogenadas que se pareiam (A-T e C-G) são sempre iguais, e, levando em consideração que cálculos de porcentagem partem de 100%, teremos como exemplo a amostra 1 em que a timina está presente em 20% das bases do DNA, logo, a adenina também terá 20%, somando-se 40%. O restante é de 30% citosina e 30% guanina. Seguindo esta linha de raciocínio, é possível encontrar as porcentagens das bases nitrogenadas das outras amostras.

2. D. No gráfico, está representado o ciclo celular. No eixo y (vertical), está o teor de DNA e o eixo x (horizontal), o tempo, e a linha vermelha representa o teor (quantidade) de DNA. A célula possui, na interfase, um teor de DNA de 2C, no gráfico, a interfase é a etapa 1, que, também, representa a célula em G1. A etapa 2 é a fase S, em que há a duplicação do material genético, aumentando o teor de DNA de 2C para 4C. A etapa 3 é a fase G2. E a etapa 4 representa a mitose (divisão da célula) em que ocorre a redução do teor de DNA de 4C para 2C. Como é durante a mitose que os microtúbulos são formados para a separação das cromátides-irmãs, a fase que as células ficarão estagnadas é a fase 4, metáfase, pois os cromossomos se encontram no maior nível de condensação, porém sem formação da placa metafásica.

3. A. F - V - F - V - V. O cariótipo é de uma pessoa do sexo masculino, pois ocorre a presença dos cromossomos sexuais X e Y. A aberração é numérica, pois ocorre a presença de um cromossomo 21 a mais no cariótipo.

4. E. II - 1 - b.

O ácido ribonucleico é o RNA, representado, à direita na figura, pela fita simples. Este material genético possui a pentose ribose em sua estrutura química e a presença da base nitrogenada Uracila, pois a Timina ocorre apenas no DNA. Os RNAs podem ser do tipo mensageiro (RNAm), RNAt (transportador) e RNAr (ribossômico) que se associa a proteínas, originando as subunidades maior e menor dos ribossomos, responsáveis pela síntese de proteínas.

Unidade 3

1. D. Durante a replicação do DNA e a abertura da fita, podemos notar que uma das fitas serve de molde para que uma nova fita seja sintetizada pela RNA polimerase, portanto, a replicação é do tipo semiconservativa, pois uma das fitas do novo DNA é antiga, e a fita complementar é uma fita nova.

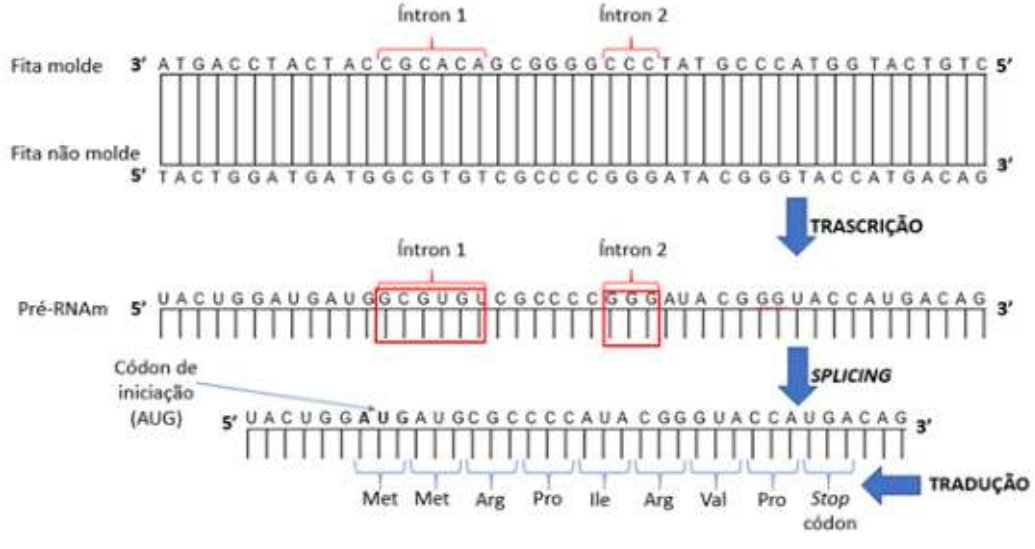
2. E. A adição de sequências no final da extremidade 3' do RNAm é denominada poliadenilação, em que a polimerase poli(A) adiciona adeninas para proteção do RNAm. Assim como a cauda poli-A, o CAP (7-metilguanosina) também serve para proteção do RNAm, porém este fica na extremidade 5' do RNAm. O *splicing* é a retirada dos íntrons do pré-RNAm e permanência dos éxons (regiões codantes), porém o *splicing* também pode ser alternativo, em que ocorre a retirada de alguns éxons em conjunto de íntrons nos mamíferos, o que favorece à produção de maior quantidade de RNAm e proteínas, em uma menor quantidade de genes.

3. B. Os códons são formados por três nucleotídeos, portanto, se o RNAm 1 tem 90 nucleotídeos, serão 30 códons, e o RNAm 2 tem 3.000 nucleotídeos, serão 1.000 códons. Outra consideração que deve ser lembrada é que cada códon corresponde a um aminoácido, porém o último códon do RNAm é um *stop* códon, que não corresponde a nenhum aminoácido, apenas sinaliza o final da tradução. Portanto, se o RNAm 1 tem 30 códons, e último é um *stop* códon, a proteína correspondente terá 29 aminoácidos, e, se o RNAm 2 tem 1.000 códons, e o último é um *stop* códon, a proteína correspondente terá 999 aminoácidos.

4.

5'	**C**	C	A	T	G	G	A	**C**	T	C	G	T	Dupla hélice de DNA
3'	G	G	T	A	C	C	**T**	G	**A**	G	C	A	
5'	C	**C**	**A**	U	G	G	A	C	U	C	G	U	RNAm (transcrito)
3'	G	G	U	A	C	C	U	G	A	**G**	**C**	**A**	Anticódon do RNAt
	Pro			**Trp**			Tre			Arg			Aminoácidos incorporados à proteína

5.



CONFIRA SUAS RESPOSTAS

CONFIRA SUAS RESPOSTAS

Unidade 4

1. A. A especialização dos diferentes tecidos no corpo humano dá-se pela expressão de diferentes genes, como um neurônio não expressará o gene de uma enzima digestiva, pois não há esta necessidade, essa enzima será produzida em células que fazem parte do sistema digestório. Portanto, o que faz com que os tecidos expressem distintos genes em determinados momentos de necessidade ou durante a diferenciação celular na formação de um ser vivo, com o humano, é o mecanismo de regulação da expressão gênica.

2. C. O processamento do pré-RNAm é o momento em que ocorre o *splicing*, que é a retirada do íntrons da molécula. A molécula de pré-RNAm também pode sofrer o *splicing* alternativo, em que determinados éxons são retirados, alterando a sequência final do RNAm, permitindo que um único gene possa codificar diferentes proteínas. Os fatores de transcrição são divididos em basais e específicos. Os específicos são aqueles que atuam como ativadores da RNA-polimerase e se ligam na região reguladora do gene, já os fatores de transcrição basais são aqueles que ocorrem em todas as células, independentemente do gene, e se ligam à região promotora do gene para que ocorra a ligação da RNA polimerase. Os repressores são proteínas que se ligam ao sítio regulador impedindo a conexão dos fatores de transcrição específicos (ativadores) nestas regiões. Os repressores podem, ainda, se ligarem ao promotor, impedindo os fatores de transcrição basais e a RNA-polimerase de se ligarem a essa região. Indiferentemente do local de ligação do repressor, a transcrição será impedida.

   O acesso à cromatina pode ser regulado, também, pela compactação do material genético nos nucleossomos, em que essas regiões **escondem** os sítios de ligação da maquinaria de transcrição. Portanto, o afrouxamento ou compactação do DNA nos nucleossomos regulam a expressão dos genes dessas regiões.

3. B. O gene supressor de tumor correspondente à proteína P53 é responsável pela sinalização da morte celular (apoptose e interrupção da proliferação celular). Caso ocorra um erro na sequência do gene da proteína, esta não possuirá ação efetiva, e a apoptose celular fica comprometida, assim, caso a célula apresente potencial tumoral, ela não receberá a informação de que deve se autodestruir e se reproduz de forma descontrolada, crescendo a tal nível, que pode gerar tumores.

4. D. **Falsa II -** O mecanismo de reparo por mal pareamento é ativado quando uma base errada foi adicionada à fita recém-sintetizada por um deslizamento da DNA-polimerase e que não tenha sido corrigida pelo mecanismo de revisão.

   Falsa IV - O reparo por excisão de nucleotídeos corrige os dímeros de pirimidinas no DNA (T-T, T-C e C-C), provocados pela luz solar. Este mecanismo atua removendo trechos da fita com os dímeros e, na sequência, esta lacuna é sintetizada pela DNA-polimerase. O mecanismo que atua retirando apenas uma base errada com a ação da DNA-glicosilase é o mecanismo por excisão de bases.

Unidade 5

1. D. Existe uma alteração genética que, quando presente, impede a produção de uma enzima, a fenilalanina-hidroxilase, que serve para regular a digestão normal de fenilalanina. Quando essa alteração genética ocorre, o indivíduo não consegue metabolizar a fenilalanina e, por isso, esta se torna tóxica para ele.

2. A. No caso da Hipercolesterolemia familiar, existem três fenótipos possíveis com relação ao nível de colesterol: alto, médio e normal. Por isso, trata-se de um caso de monoibridismo de dominância incompleta.

3. E. Em casamentos consanguíneos, genes recessivos possuem maiores chances de ocorrência, devidos à ancestralidade comum.

4. a) ⅛. Probabilidade de o casal ter uma menina: ½. Probabilidade de ter um descendente não degustador: ¼. Portanto, multiplicam-se as duas probabilidades: ⅛.

   b) ⅜. Probabilidade de ter uma menina: ½. Probabilidade de ter um descendente degustador: ¾. Multiplicando-se as probabilidades, temos: ⅜.

   c) ⅜. Como a probabilidade de ter um menino é a mesma de ter uma menina, temos: ½ vezes a chance de ter um descendente degustador (¾), logo: ⅜.

   d) 9/16. Nesse caso, multiplicamos duas vezes as chances de ter um descendente degustador: ¾ vezes ¾. Assim, temos: 9/16.

Unidade 6

1. D (1/16). O pai tem pele média, e sua mãe é branca, portanto, podemos inferir que seu genótipo para a cor da pele é AaBb. A mãe, por sua vez, pode ter genótipo Aabb ou aaBb. Assim, as chances de o pai gerar um gameta com dois genes recessivos (ab) é de ¼, enquanto que a chance da mãe fazer o mesmo é de ½. Entretanto o problema pede a chance de nascer um filho homem (½) e branco (½ vezes ¼), por isso, multiplicamos ½ por ⅛ e temos 1/16.

2. E. Segundo as proporções mendelianas, em que os genes estudados não se encontram ligados, é esperado que, para cada combinação genotípica na F1, exista 25% de descendentes (25% de AaBb, 25% aabb, 25% Aabb e 25% aaBb). Se as proporções são diferentes destas, podemos inferir que se trata de um caso de linkage, em que os genes se encontram no mesmo braço do cromossomo e, por isso, se segregam em conjunto.

3. B (ADBC). A menor taxa de recombinação é entre A e D (10%), por isso, eles são os mais próximos. Já a maior taxa é entre A e C (50%), por isso, podemos inferir que eles são os mais distantes. Sabendo que a taxa entre B e C é de 27%, e entre A e B é de 23%, podemos concluir que a sequência mais provável é ADBC.

4. C (32%). A taxa de recombinação é, numericamente, equivalente à distância entre o *loci* de dois genes, em morganídeos.

Unidade 7

Mapa de autoaprendizado

CONFIRA SUAS RESPOSTAS

		
Gametogênese	Espermatogênese • é contínua, inicia-se na puberdade e se estende até a terceira idade • cada célula germinativa origina quatro espermatozoides	Ovogênese • tem início na vida embrionária • a ovulação inicia-se na menarca e cessa na menopausa • cada célula germinativa origina apenas um ovócito II
Órgãos do Sistema Reprodutor	• testículos • epidídimo • vasos deferentes • vesícula seminal • pênis • próstata	• ovários • tubas uterinas • útero • vagina
Possíveis necessidades nutricionais específicas	alimentos ricos em cálcio (devido à maturação dos espermatozoides)	alimentos ricos em ferro (devido à perda de sangue no ciclo menstrual)

1. B. Apesar de parecer que a gametogênese ocorre nos testículos, na verdade, seu local de ocorrência é nos túbulos seminíferos.

2. D. Os ovários pertencem ao sistema reprodutor feminino, assim como as tubas uterinas. Todos os demais órgãos são constituintes do sistema reprodutor masculino.

3. a) Tanto a uretra feminina quanto a masculina são canais de eliminação da urina.

   b) A uretra masculina é maior do que a feminina e, diferentemente da uretra feminina, que tem por função exclusiva a eliminação da urina, a uretra masculina, também, é via da ejaculação de espermatozoides.

4. a) Na fase final da espermatogênese, quando ocorre o processo em que os espermatozoides ganham motilidade.

   b) A vasectomia torna o homem estéril, mas não interfere na produção de hormônios masculinos, nem em seu desempenho sexual. Impede, apenas, a liberação de espermatozoides, não influenciando na produção do líquido espermático, pois este é produzido pela próstata e pelas vesículas seminais.

Unidade 8

1. E. Estas duas reações ocorrem logo que o espermatozoide penetra no ovócito e impedem que os receptores para novos espermatozoides permaneçam na membrana plasmática do ovócito II.

2. a) As células-tronco embrionárias são totipotentes e podem originar quaisquer tecidos do organismo humano. Já as células-tronco adultas são pluripotentes e têm a capacidade de originar apenas alguns tipos específicos de células.

   b) Blastocisto.

   c) As células-tronco adultas são capazes de se proliferar, originando novas células e substituindo as perdidas após a lesão tecidual.

3. a) A fecundação e a clivagem do embrião humano ocorrem no interior da tuba uterina. A gastrulação se processa, após a implantação do blastocisto, no endométrio do útero.

   b) Na gastrulação, o embrião humano apresenta os dois folhetos germinativos, denominados ectoderme e mesentoderme, o intestino primitivo (arquêntero) e o blastóporo, orifício que comunica o arquêntero com o ambiente. No final desta etapa, são formados os três tecidos embrionários: ectoderme, mesoderme e endoderme.

   c) O desenvolvimento clínico de 40 semanas inclui as duas semanas que precedem à implantação do blastocisto no útero.

4. B. O óvulo humano é classificado como alécito (oligolécito ou isolécito) por conter pouco vitelo, com distribuição uniforme pelo citoplasma. Os mamíferos placentários serão nutridos pela mãe por meio das trocas ocorridas na placenta durante o período gestacional.

Unidade 9

1. B. O período que compreende a fecundação até a finalização do desenvolvimento de tecidos e órgãos no embrião é considerado o mais crítico quanto a riscos de aborto ou de malformações. Esse período corresponde às quatro primeiras semanas de gestação.

2. O contato com fezes de gatos contaminados pode ter como consequência a contração de toxoplasmose que, assim como a deficiência de vitaminas e o consumo de álcool, tem poder teratogênico. Caso a gestante não tome os devidos cuidados, o desenvolvimento embrionário de seu filho pode ficar seriamente comprometido.

3. D. Teratogênese é, por definição, a capacidade de um organismo ou de uma substância gerarem malformações embrionárias. No caso do Zika vírus, a contração da doença pela mãe gestante acarreta a microcefalia nos fetos.

Unidade 1

ADAMS, D. Fungal cell wall chitinases and glucanases. **Microbiology**, Great Bretain, v. 150, n. 7, p. 2029-2035, 2004.

ALBERTS, B. *et al.* **Biologia molecular da célula**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

ALMÉN, M. S. *et al.* Mapping the human membrane proteome: a maiority of the human membrane proteins can be classified according to function and evolutionay origin. **BMC Biology**, v. 7, n. 50, p. 1-14, agosto 2009.

BRAGA, R. Z. M. *et al.* Mecanismos bioquímicos da contração muscular promovida pela câibra. **Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício**, v. 13, n. 4, p. 231-238, 2014.

CAPARROS, E. M. **Biologia Celular e Molecular**. Maringá: UniCesumar, 2019.

DE ROBERTIS, E.; HIB, J. **Bases da biologia celular e molecular**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

EVERT, R. F. **Anatomia das plantas de Esau**: meristemas, células e tecidos do corpo da planta: sua estrutura, função e desenvolvimento. 3. ed. Tradução de Carmen Regina Marcati. São Paulo: Edgard Blücher Ltda., 2013.

CAVALCANTI JÚNIOR, G. B.; KLUMB, C. E.; MAIA, R. C. P-53 e as hemopatias malignas. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 3, p. 419-427, 2002.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Biologia celular e molecular**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

KAMEI, M. C. S. L. **Biologia e Bioquímica Humana**. Maringá: UniCesumar, 2019.

LODISH, H. *et al.* **Biologia Celular e Molecular**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

MAGNELLI, P. E. *et al.* Glucanase-driven fractioation allows rede¿nition of Shizoccharomyces pombe cell wall compositon and structure:assigment of diglucan. **Analytical Biochemistry**, New York, v. 336, n. 2, p. 202-212, 2005.

PELCZAR, M. J. *et al.* **Microbiologia**: conceitos e aplicações. 2. ed. Tradução de Sueli Fumie Yamada, Tania Ueda Nakamura, Benedito Prado Dias. São Paulo: Pearson Makron Books, 1997.

SAAD, S. M. I. Probióticos e prébióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 1, p. 1-16, 2006.

SANTOS, A. C. Adrenoleucodistrofia ligada ao X: diagnóstico e quantificação da progressão. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 47, n. 6, 2014.

SMITH, L. L. Another cholesterol hypothesis: cholesterol as antioxidante. **Free Radical Biology & Medicine**, USA, v. 11, p. 47-61, 1991.

SOUZA, F. S. *et al.* Prebióticos, probióticos e simbióticos na preservação e tratamento das doenças

alérgicas. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 28, n. 1, p. 86-97, 2010. Disponível em:https://www.scielo.br/j/rpp/a/9khJ3qMb8VbyFPDycvHDK6b/?format=pdf&

lang=pt. Acesso em: 30 jul. 2021.

WIKIMEDIA COMMONS. **Leeuwenhoek Microscope**. 2008. 1 fotografia. Disponível em: imagem: https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:Leeuwenhoek_Microscope.png. Acesso em: 28 jul. 2021.

WIKIMEDIA COMMONS. **Hooke Microscope**. 2018. 1 fotografia. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Hooke_Microscope-03000276-FIG-4.jpg. Acesso em: 28 jul. 2021.

WIKIMEDIA COMMONS. **Celltypes**. 2021. 1 figura. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Henry_Ford#/media/Ficheiro:Henry_ford_1919.jpg. Acesso em: 28 jul. 2021.

WIKIMEDIA COMMONS. **Conjugação bacteriana**. 2021. 1 figura. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Conjuga%C3%A7%C3%A3o_bacteriana.svg. Acesso em: 28 jul. 2021.

Unidade 2

ALBERTS, B. *et al*. **Biologia molecular da célula**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

BACINO, C. A. **Sex chromosome abnomalities**. 2016. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/sexchromosomeabnormalities#H11420540. Acesso em: 2 ago. 2021.

BRUNONI, D. Aconselhamento genético. **Ciência e saúde coletiva**. São Paulo, v. 7, n. 1, 2002. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/csc/v7n1/a09v07n1.pdf. Acesso em: 2 ago. 2021.

DE ROBERTIS, E.; HIB, J. **Bases da biologia celular e molecular**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

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

HANNUN, J. S. S. *et al.* D. Aconselhamento genético: análise e contribuições a partir do modelo de aconselhamento psicológico. **Psicologia: ciência e profissão**, v. 35, n. 3, 2015, p. 797-808.

JUNQUEIRA, L. C.*;* CARNEIRO, J. **Biologia celular e molecular**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

KAMEI, M. C. S. L. **Biologia e Bioquímica Humana**. Maringá: UniCesumar, 2019.

KHAN Academy. **Pontos de checagem do ciclo celular**. [2021]. Disponível em: https://pt.khanacademy.org/science/biology/cellular-molecular-biology/stem-cells-and-cancer/a/cell-cycle-checkpoints article#:~:text=O%20ponto%20de%

20checagem%20%C3%A9,ou%20n%C3%A3o%20a%20divis%C3%A3o%20celular. Acesso em: 2 ago. 2021.

LIPPE, B. Turner Syndrome. *In:* SERLING, M. A. (org.). **Pediatric Endocrinology**. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1996.

MOORE, K, L.; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia básica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

MOURA, A. B. *et al*. Aspectos nutricionais da síndrome de Down. **Cadernos da Escola de Saúde**, Curitiba, v. 1, n. 2, 2009, p. 1-11.

PINA-NETO, J. M. Aconselhamento genético. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 4, p. 20-26, 2008.

SNUSTAD, D. P.; SIMMONS, M. J. **Fundamentos de genética**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

WIKIMEDIA COMMONS. **TRNA sekundaarstrukt**. 2006. 1 figura. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:TRNA_sekundaarstrukt.png. Acesso em: 2 ago. 2021.

WIKIMEDIA COMMONS. **Crossing-over**. 2009. 1 figura. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Crossing-over.PNG. Acesso em: 2 ago. 2021.

WIKIMEDIA COMMONS. **Nucleosome organization**. 2012. 1 figura. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Nucleosome_organization.png. Acesso em: 2 ago. 2021.

Unidade 3

ALBERTS, B. *et al*. **Biologia molecular da célula**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

BLACK, D. L. Mechanisms of alternative pre-messenger RNA splicing. **Annual Review of Biochemistry**, v. 72, n. 1, 2003, p. 291-336.

CLARK, D. **Molecular Biology**. 1. ed. Amsterdã: Elsevier Academic Press, 2005.

DE ROBERTIS, E.; HIB, J. **Bases da biologia celular e molecular**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

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

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Biologia celular e molecular**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

KHAN Academy. **Telômeros e telomerase**. [2021a]. Disponível em: https://pt.khanacademy.org/science/biology/dna-as-the-genetic-material/dna-replication/a/telomeres-telomerase/. Acesso em: 3 ago. 2021.

KHAN Academy. **Etapas da tradução**. [2021b]. Disponível em: https://pt.khanacademy.org/science/biology/gene-expression-central-dogma/ translation-polypeptides/a/the-stages-of-translation. Acesso em: 5 ago. 2021.

LODISH, H. *et al.* **Biologia Celular e Molecular**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

MATLIN, A. J.; CLARCK, F.; SMITH, C. W. Understanding alternative splicing: towards a cellular code. **Nature reviews, Molecular Cell Biology**, v. 6, n. 5, 2005, p. 386-398.

MOREIRA, C. Anticodao. **WikiCiências**, 2010a. Disponível em: https://wikiciencias.casadasciencias.org/wiki/index.php/Ficheiro:Anticodao.jpg#filelinks. Acesso em: 3 ago. 2021.

MOREIRA, C. Tab Codoes. **WikiCiências**, 2010b. Disponível em: https://wikiciencias.casadasciencias.org/wiki/index.php/Ficheiro:TabCodoes.jpg. Acesso em: 3 ago. 2021.

RANUCCI, L. **Citogenética clássica e molecular de pequenos caracídeos da bacia do rio Paraná - PR**. 59 f. Dissertação (Mestrado em Genética e Melhoramento) - Maringá, Universidade Estadual de Maringá, 2014. Disponível em: http://www.pgm.uem.br/sistema_teses/detalhe.php?id=229/. Acesso em: 3 ago. 2021.

SNUSTAD, D. P.; SIMMONS, M. J. **Fundamentos de genética**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

WIKIMEDIA COMMONS. **Rho And Intrinsic Termination**. 2006. 1 figura. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rho_And_Intrinsic_Termination_photo.jpg. Acesso em: 4 ago. 2021.

WIKIMEDIA COMMONS. **DNA replication**. 2008. 1 figura. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:DNA_replication_pt.svg. Acesso em: 3 ago. 2021.

WIKIMEDIA COMMONS. **DNA synthesis EN**. 2011. 1 figura. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:DNA_synthesis_EN.png. Acesso em: 3 ago. 2021.

WIKIMEDIA COMMONS. **RNA splicing reaction**. 2013. 1 figura. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:RNA_splicing_reaction.svg. Acesso em: 5 ago. 2021.

WIKIMEDIA COMMONS. **Dogma Central**. 2018. 1 figura. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dogma_central_-_traduzido.jpg. Acesso em: 3 ago. 2021.

WIKI FEAGRI. **Screen shot**. 2020. 1 figura. Disponível em: https://wiki.feagri.unicamp.br/lib/exe/detail.php?id=fa733%3Abiomol&media=fa733:screen_shot_2020-07-05_at_15.42.16.png. Acesso em: 4 ago. 2021.

WIKIMEDIA COMMONS. **DNA alternative splicing**. 2007. 1 figura. Disponível em: https://en.wikipedia.org/wiki/File:DNA_alternative_splicing.gif. Acesso em: 5 ago. 2021.

WIKIMEDIA COMMONS. **Shine-Dalgarno sequence**. 2014. 1 figura. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Shine-Dalgarno_sequence-es.png. Acesso em: 5 ago. 2021.

Unidade 4

ALBERTS, B. *et al.* **Biologia molecular da célula**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

COOPER, G. M. **The cell**: A molecular approach. Sunderland (EUA): Sinauer Associates, 1996.

COOPER, G. M. **The cell**: A molecular approach. 2. ed. Sunderland (EUA): Sinauer Associates, 2000.

DE ROBERTIS, E.; HIB, J. **Bases da biologia celular e molecular**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

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

HANG, B. Formation and repair of tobacco carcinogen-derived bulky DNA adducts. **Research Journal of Nucleic Acids**, v. 2010, 29 p. 32-41, 2010.

KHAN Academy. **Regulação gênica em bactérias**. [2021a]. Disponível em: https://pt.khanacademy.org/science/biology/gene-regulation/gene-regulation-in-bacteria/a/overview-gene-regulation-in--bacteria. Acesso em: 5 ago. 2021.

KHAN Academy. **Visão geral**: Regulação gênica em eucariontes. [2021b]. Disponível em: https://pt.khanacademy.org/science/biology/gene-regulation/gene-regulation-in-eukaryotes/a/overview-of-eukaryotic-gene-regulation#:~:text=Regula%C3%A7%C3%A3o%20g%C3%AAnica%20%C3%A9%20o%20processo,de%20possu%C3%ADrem%20o%20mesmo%20DNA. Acesso em: 6 ago. 2021.

KHAN Academy. **Verificação e reparo do DNA**. [2021c]. Disponível em: https://pt.khanacademy.org/science/biology/dna-as-the-genetic-material/dna-replication/a/dna-proofreading-and repair#:~:text=Erros%20de%20replica%C3

%A7%C3%A3o%20e%20danos,causam%20c%C3%A2ncer%2C%20ou%20mesmo%20muta%-C3%A7%C3%B5es.&text=O%20c%C3%A2ncer%2C%20por%20sua%20vez,se%20acumulam%20na%20mesma%20c%C3%A9lula. Acesso em: 6 ago. 2021.

LODISH, H. *et al.* **Biologia Celular e Molecular**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

MATTAR, R.; CAMPOS-MAZO, D. F.; CARRILHO, F. J. Lactose intolerance: Diagnosis, genetic, and clinical factors**. Clinical and Experimental Gastroenterology**, v.6, n.5, p. 113-121, 2012.

MATTAR, R. *et al.* Comparison of Quick Lactose Intolerance Test in duodenal biopsies of dyspeptic patients with single nucleotide polymorphism LCT-13910C>T associated with primary hypolactasia/lactase-persistence. **Acta cirúrgica brasileira**, v. 29, n. 28, p. 77-82, 201, 2013.

SEQUEIRA, E.; KAUR, G.; CHINTAMANENI, M. Lactose intolerance: Genetics of lactase polymorphisms, diagnosis and novel therapy. **Biomedical Reviews**, v. 29, n. 25, p. 35-44, 2014.

SNUSTAD, D. P.; SIMMONS, M. J. **Fundamentos de genética**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

SOUZA, J. M. *et al.* Fisiologia da anemia falciforme. **Revista Transformar**, n. 8, 2016. Disponível em: http://www.fsj.edu.br/transformar/index.php/transformar/article/view/60/56. Acesso em: 6 ago. 2021.

USAI-SATTA, P. *et al.* Lactose malabsorption and intolerance: What should be the best clinical management? **World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, n. 3, p. 29-33, 2012.

Unidade 5

ALBERTS, B.; JOHSON, A., LEWIS, J.; ROBERTS, K.; WALTER, P.; RAFF, M. **Biologia Molecular da Célula**. 5. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2011.

CHANDAR, N.; VISELLI, S. **Biologia Celular e Molecular Ilustrada**. Porto Alegre: ArtMed, 2015.

DIDIER, D. Fenilalanina e tartrazina, como rotular! **Food Safety Brasil**, 6 abr. 2016. Disponível em: https://foodsafetybrazil.org/fenilalanina-e-tartrazina-como-rotular/. Acesso em: 16 set. 2021.

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

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

WILLARD, H. F., McINNES, R. R., NUSSBAUM, R. L. Thompson & Thompson. **Genética Médica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

PIMENTEL, G. *et al.* **Genética Essencial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

WIKIMEDIA COMMONS. **Homozigotos e Heterozigotos**. 2017. 1 figura. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Homozigotos_e_Heterozigotos.png. Acesso em: 13 set. 2021.

WIKIMEDIA COMMONS. **Bateson**. 2014. 1 figura. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bateson2.jpg. Acesso em: 15 set. 2021.

Referência On-Line

[1]Em: https://nogordio1.blogspot.com/2018/09/voce-sabe-o-que-e-acondroplasia.html. Acesso em: 15 set. 2021.

[2]Em: https://www.vidadecozinheiro.com/2018/06/rotulagem-de-alimentos-participe-dessa.html. Acesso em: 15 set. 2021.

Unidade 6

ALBERTS, B. *et al.* **Biologia Molecular da Célula**. 5. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2011.

BENNETT, R. L. *et al.* Standardized Human Pedigree Nomenclature: Update and Assessment of the Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. **Journal of Genetic Counseling**, n. 17, v. 5, p. 424-433, 2008. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1007/s10897-008-9169-9. Acesso em: 15 set. 2021.

BRITO-SILVA, F. K.; OLIVEIRA, A. P. P. de; SANTANA-DA-SILVA, L. C. Avaliação antropométrica de pacientes com suspeita de erros inatos do metabolismo. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, Recife, n. 12, v. 3, p: 297-305, 2012.

CARVALHO, M. V. H. de; MARCHI, E. Mecanismo de ação dos agentes hemostáticos locais e adesivos tissulares. **Rev. Med. Minas Gerais**, Belo Horizonte, n. 23, v. 4, p: 504-509, 2013. Disponível em: http://rmmg.org/artigo/detalhes/413. Acesso em: 28 set. 2021

COUTO, F. F. S. *et al.* Imprinting: Genes de pai e mãe não são igualmente expressos - implicações para doenças genéticas e síndromes irmãs. **Rev. Med. Saúde**, Brasília, n. 3, v. 2, p: 173-84, 2014.

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

PARVANEH, N. *et al.* Inborn errors of metabolism underlying primary immunodeficiencies, **J. Clin. Immunol**. n. 34, v. 7, p: 753-71, out. 2014.

WIKIMEDIA COMMONS. **Linked Genes**. 2021. 1 figura. Disponível em: https://en.wikipedia.org/wiki/File:Unlinked_vs._Linked_Genes.svg. Acesso em: 28 set. 2021.

Referências on-line

[1]Em: https://sites.google.com/site/tudoensinomedio/unifei/calendario-1/biologia-2/genetica/os-arranjos-cis-e-trans-dos-genes-ligados. Acesso em: 28 set. 2021.

[2]Em: https://www.sobiologia.com.br/conteudos/Genetica/2leidemendel4.php. Acesso em: 28 set. 2021.

Unidade 7

ALBERTS, B. *et al.* **Molecular Biology of the cell**. 4. ed. New York: Garland Science, 2002.

BLANDAU, R. J. O aparelho reprodutor feminino. *In*: WEISS, L.; GREEP, R. O. **Histologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. p. 740-777.

CATALA, M. **Embriologia, Desenvolvimento Humano Inicial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

DUMM, C. G. **Embriologia Humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

LUPIÃO, A. C.; OKAZAKI, E. L. F. J. Métodos anticoncepcionais: revisão. **Rev. Enferm. UNISA**, n. 12, v. 2, p: 136-41, 2011.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia Clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

ROHEN, J. W.; LUTJEN-DRECOLL, E. **Embriologia Funcional**: o desenvolvimento dos sistemas funcionais do organismo humano. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

SADLER, T. W. **Langman**: Embriologia Médica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

Unidade 8

GARCIA, S. M. L.; FERNANDEZ, C. G. **Embriologia**. Porto Alegre: ArtMed, 2001.

MOORE, K. L.; PERSAUD, V. **Embriologia Básica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

NAZARI, E. M.; MULLER, Y. M. R. **Embriologia humana**. Florianópolis: BIOLOGIA/EAD/UFSC, 2011.

SADLER, T. W. **Langman**: embriologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

SCHOENWOLF, G. C. *et al.* BLEYL, S. B.; BRAUER, P. R.; FRANCIS-WEST, P. H. **Larsen Embriologia Humana**. 5. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2016.

WIKIMEDIA COMMONS. **Embryonic Folding**. 2013. 1 figura. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2913_Embryonic_Folding.jpg. Acesso em: 1 out. 2021.

Unidade 9

MOORE, K. L.; PERSAUD, V. **Embriologia Básica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

MOREIRA, F. R.; MOREIRA, J. C. A cinética do chumbo no organismo humano e sua importância para a saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 9, p. 167-181, 2004.

MOURA, R. A coluna dele não tinha fechado': Mãe relata busca por tratamento em recém-nascido, no Brasil e no exterior. **BBC Brasil**, 28 dez. 2015. Disponível em: https://www.bbc.com/portuguese/noticias/2015/12/151214_tratamento_mielomeningocele_pai_rem. Acesso em: 19 out. 2021.

NAZARI, E. M.; MULLER, Y. M. R. **Embriologia humana**. Florianópolis: BIOLOGIA/EAD/UFSC, 2011.

SADLER, T. W. **Langman**: embriologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

SCHOENWOLF, G. C. *et al.* **Larsen**: embriologia humana. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

WIKIMEDIA COMMONS. **Human Embryogenesis**. 2010. 1 fotografia. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:HumanEmbryogenesis.svg. Acesso em: 7 out. 2021.

MEU ESPAÇO