

Citogenética



UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SANTA CATARINA

BIOLOGIA
licenciatura a distância

Citogenética

Milton Muniz



Ministério
da Educação



Florianópolis, 2009.

Governo Federal

Presidente da República Luiz Inácio Lula da Silva

Ministro de Educação Fernando Haddad

Secretário de Ensino a Distância Carlos Eduardo Bielschowky

Coordenador Nacional da Universidade Aberta do Brasil Celso Costa

Universidade Federal de Santa Catarina

Reitor Alvaro Toubes Prata

Vice-Reitor Carlos Alberto Justo da Silva

Secretário de Educação à Distância Cícero Barbosa

Pró-Reitora de Ensino de Graduação Yara Maria Rauh Müller

Pró-Reitora de Pesquisa e Extensão Débora Peres Menezes

Pró-Reitora de Pós-Graduação Maria Lúcia Camargo

Pró-Reitor de Desenvolvimento Humano e Social Luiz Henrique Vieira da Silva

Pró-Reitor de Infra-Estrutura João Batista Furtuoso

Pró-Reitor de Assuntos Estudantis Cláudio José Amante

Centro de Ciências da Educação Wilson Schmidt

Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas na Modalidade a Distância

Diretora Unidade de Ensino Sonia Gonçalves Carobrez

Coordenadora de Curso Maria Márcia Imenes Ishida

Coordenadora de Tutoria Zenilda Laurita Bouzon

Coordenação Pedagógica LANTEC/CED

Coordenação de Ambiente Virtual Alice Cybis Pereira

Comissão Editorial Viviane Mara Woehl, Alexandre Verzani Nogueira, Milton Muniz

Projeto Gráfico Material impresso e on-line

Coordenação Prof. Haenz Gutierrez Quintana

Equipe Henrique Eduardo Carneiro da Cunha, Juliana Chuan Lu, Laís Barbosa, Ricardo Goulart Tredezini Straioto

Equipe de Desenvolvimento de Materiais

Laboratório de Novas Tecnologias - LANTEC/CED

Coordenação Geral Andrea Lapa

Coordenação Pedagógica Roseli Zen Cerny

Material Impresso e Hipermídia

Coordenação Laura Martins Rodrigues, Thiago Rocha Oliveira

Adaptação do Projeto Gráfico Laura Martins Rodrigues, Thiago Rocha Oliveira

Diagramação Laura Martins Rodrigues

Ilustrações Thiago Felipe Victorino, Alexandre dos Santos Oliveira, Rafael de Queiroz Oliveira, Ângelo Bortolini Silveira, Rafael Naravan Kienen, Cristiane Amaral

Revisão gramatical Ana Carolina de Melo Martins

Design Instrucional

Coordenação Isabella Benfica Barbosa

Design Instrucional Vanessa Gonzaga Nunes, Fedra Rodríguez Hinojosa

Copyright © 2009 Universidade Federal de Santa Catarina. Biologia/EaD/UFSC
Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida, transmitida e gravada sem a prévia autorização, por escrito, da Universidade Federal de Santa Catarina.

M966c Muniz, Milton

Citogenética / Milton Muniz. – Florianópolis : BIOLOGIA/EAD/UFSC, 2009.

126 p.

ISBN 978-85-61485-20-7

1. Citogenética – Ensino auxiliado por computador. 2. Biologia – Estudo e ensino. I Título.

CDU: 575.1

Catálogo na fonte elaborada na DECTI da Biblioteca Universitária da Universidade Federal de Santa Catarina.

Sumário

Apresentação.....	9
1. Introdução à Citogenética	13
Resumo.....	23
Referências	23
2. Cromossomos I	25
2.1 Cromossomo dos Vírus.....	29
2.2 Cromossomo dos Procariotos	29
2.3 Epissomos	32
2.4 Cromossomo dos Eucariotos	32
2.4.1 Componentes Químicos.....	37
2.4.2 Cromossomo Mitótico em Metáfase.....	38
2.4.3 Cromossomo Meiótico Profásico.....	38
2.4.4 Cromossomo Plumoso.....	40
2.4.5 Cromossomo Politênico de Glândula Salivar	41
2.4.6 Replicação, Transcrição e Tradução.....	44
2.4.7 Condensação e Função dos Cromossomos.....	47
2.4.8 Funções Cromossômicas	48
2.4.9 Sinapse.....	48
2.4.10 Permutação	49
2.4.11 Segregação	49
2.4.12 O Significado da Ligação.....	49
2.4.13 Compensação de Dose.....	50
2.4.14 Cromatina	51
Resumo.....	54
Referências	54

3. Transmissão e Continuidade 57

3.1 Mitose	60
3.2 Meiose e Gametogênese	62
3.2.1 Meiose I.....	66
3.2.2 Leptóteno ou filamento fino.....	70
3.2.3 Zigóteno ou filamento pareado	71
3.2.4 Paquíteno ou filamento grosso.....	71
3.2.5 Diplóteno ou filamento duplo	71
3.2.6 Diacinese.....	72
3.2.7 Metáfase I.....	72
3.2.8 Anáfase I.....	72
3.2.9 Telófase I.....	72
3.2.10 Meiose II	73
3.3 Meiose e Genética Mendeliana.....	74
3.4 Meiose, Ligação e Permuta	74
3.4.1 Ordem Linear dos Genes e Distâncias no Mapa.....	75
3.4.2 Interferência	75
3.4.3 As Bases Cromossômicas da Permutação	76
3.4.4 Permutação Somática ou Mitótica	76
3.4.5 Prova Cromossômica da Permutação	76
3.4.6 Acontecimentos Discrepantes na Permuta	77
3.4.7 Posição e Frequência de Permuta.....	77
3.4.8 O Mecanismo da Permutação	78
Resumo.....	78
Referências	78

4. Cromossomos II..... 81

4.1 Estrutura	83
4.1.1 Deleções ou Deficiências.....	83
4.1.2 Duplicações	85
4.1.3 Inversões.....	86
4.1.4 Translocação.....	89
4.1.5 Isocromossomos	90
4.1.6 Cromossomos em Anel.....	91
Resumo.....	92
Referências	92

5. Número Cromossômico 95

5.1 Variações.....	97
5.1.1 Aneuploidia.....	97
5.1.2 Trissomias.....	98
5.1.3 Monossomias	98

5.1.4 Aneuploidia dos Cromossomos Sexuais.....	98
5.1.5 Cromossomos acessórios.....	100
5.1.6 Fusão Cêntrica.....	101
5.1.7 Euploidia.....	102
Resumo.....	104
Referências	104

6. Cromossomos Humanos em Metáfase 107

6.1 Alterações nos Cromossomos Autossômicos.....	113
6.1.1 Síndrome de Down.....	116
6.1.2 Síndrome de Edwards.....	119
6.1.3 Síndrome de Patau	120
6.1.4 Síndrome do 5p ⁻	120
6.2 Determinação do Sexo, Diferenciação Sexual e	
Alteração dos Cromossomos Sexuais	121
6.2.1 Diferenciação Sexual Normal e Anômala.	
Alterações dos Cromossomos Sexuais	121
6.2.2 Estado Sexualmente Neutro.....	122
6.2.3 Diferenciação Sexual Masculina	122
6.2.4 Diferenciação Sexual Feminina	122
6.2.5 Determinação Anômala do Sexo.....	122
6.2.6 Pseudo-Hermafroditismo Feminino	123
6.2.7 Pseudo-Hermafroditismo Masculino	123
6.2.8 Hermafroditismo.....	123
6.2.9 Síndrome de Turner	123
6.2.10 Síndrome de Klinefelter.....	123
6.3 Cromossomo Mitocondrial	123
Resumo.....	124
Referências	125

Apresentação

A Citogenética faz uma ponte de conhecimento entre os fundamentos microscópicos da Citologia e os princípios das mutações, da variabilidade, da permuta e da segregação Genética, tendo como paradigma os cromossomos como estrutura física no transporte dos genes na mitose, na meiose e na reprodução. A Citogenética estuda a estrutura e o comportamento dos cromossomos na transmissão da informação genética de uma célula a outra e na reprodução dos organismos.

É uma ciência em desenvolvimento, visto que conhecemos muito pouco da nossa fauna e flora quanto da informação sobre os cromossomos quanto ao número, estrutura e evolução. É uma tarefa que cabe a nós brasileiros, preocupados com o conhecimento e a utilização sustentável dos nossos recursos genéticos, de flora e fauna.

Sua dedicação, como estudante desta disciplina, pode e deve estimular os seus alunos a perceberem a enorme tarefa que deveremos executar num futuro próximo, conhecer e reconhecer o valor da nossa biodiversidade. Essa tarefa é enorme e cabe, também, aos Citogeneticistas.

No plano da saúde, a Citogenética Humana é uma forte aliada no diagnóstico de muitas doenças difíceis de serem avaliadas por outros métodos, as cromossomopatias. Dentre estas, destacam-se, as síndromes relacionadas com as trissomias dos cromossomos 21, 18, 13, 5, X e Y, entre outros.

Para a obtenção de cromossomos para estudo, destacam-se duas abordagens: a preparação direta, a partir do esmagamento de células, e a cultura in vitro.

Este livro é o elo físico entre você, aluno, e os responsáveis pela implementação da Citogenética, dentro do currículo do curso, tutores e professor. Espero uma interação produtiva entre nós. Ele faz uma abordagem no plano horizon-

tal da Citogenética mostrando a estrutura dos cromossomos e suas alterações numéricas e estruturais e suas repercussões no desenvolvimento do organismo. Discute os processos de divisão celular, nos eucariotos: mitose e meiose, como mecanismos de formação, desenvolvimento e de transmissão da informação genética de uma célula à outra e, de uma geração à outra, mostrando as condições normais e suas alterações. Aborda, igualmente, os cromossomos nos procariotos e mitocôndrias. E indica a constituição cromossômica em diferentes espécies de organismos.

Milton Muniz

Schem: XI.

Fig: I.

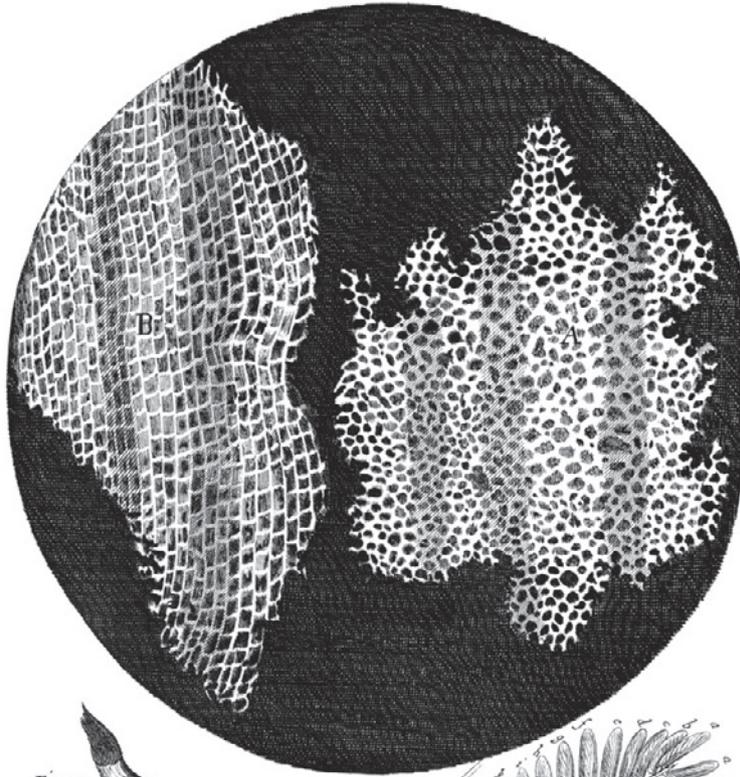
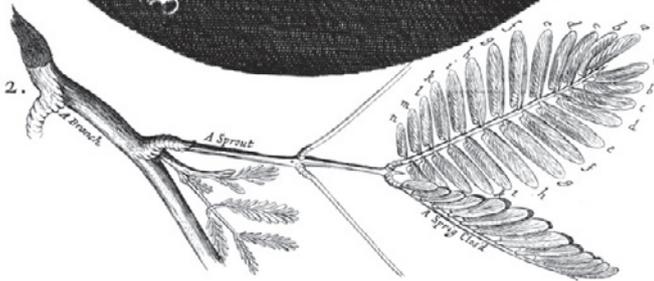


Fig: 2.



Introdução à Citogenética

Você terá acesso a uma abordagem histórica que procura nos envolver com os Cientistas precursores da Biologia, da Genética que levaram ao desenvolvimento do conhecimento e a sistematização da Citogenética, como Ciência. É uma abordagem horizontal, na expectativa de que o estudante a aprofunde como complemento de sua aprendizagem.

A Citogenética é a ciência que estuda os cromossomos. Ela se estruturou pela fusão dos conhecimentos da Citologia com os princípios da Genética, tendo a célula como objeto de investigação e, os mecanismos da herança e da continuidade genética como método.

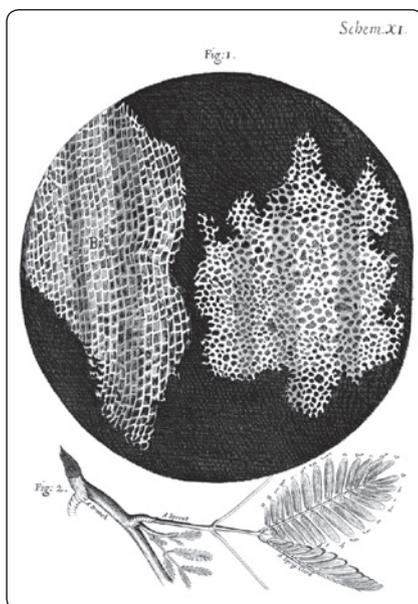


Figura 1.1 – Estrutura do súber observada e desenhada, ao microscópio, por Robert Hooke, em 1665, que as denominou células quando este era tecido vivo, segundo Robert Hook 2009.

A citologia hoje referenciada como Biologia Celular, desenvolveu-se a partir da observação de estruturas biológicas, ao microscópio, por Robert HOOKE (1635-1703), ver a Figura 1.1.

Essa linha de investigação teve continuidade com os trabalhos de Nehemiah GREW (1641-1712) e Marcello MALPIGHI (1628-1694). Estas observações levaram Matthias Jakob SCHLEIDEN (1804-1881) e Friedrich Theodor SCHWANN (1810-1882) a concluir, em 1838-1839, que a célula é a unidade básica da vida, e a definir como teoria celular. Em 1858, Robert REMAK (1815-1865) e Rudolf Ludwig Karl VIRCHOW (1821-1902) desenvolveram o conceito de que toda célula provém da divisão de células pré-existentes.

Este conceito foi fundamental para o fortalecimento do pensamento científico, desenvolvendo a compreensão do processo de continuidade celular, princípio que Charles Robert DARWIN (1809-1882), em 1859, havia demonstrado para as espécies. Em 1870, Walther FLEMMING (1843-1905) descreveu como cromatina a porção intensamente corada no núcleo das células. Ele deu o nome de mitose (do grego, filamento), ao processo de divisão ce-

lular e passou a ser considerado como o fundador da Citogenética, ver a Figura 1.2. Em 1875, Oscar HERTWIG (1849-1922) descreveu a fecundação e em 1888, Wilhelm WALDEYER (1836-1921), cunhou o termo cromossomo.

Em 1885, August Friedrich Leopold WEISMANN (1834-1914) previu a formação dos gametas, através de um diferente tipo de divisão celular, no qual o número de cromossomos nas células descendentes seria reduzido à metade. O que foi confirmado pelos trabalhos de: Theodor Heinrich BOVERI (1849-1922), Edouard van BENEDEN (1846-1912) e HERTWIG, demonstrando a formação de quatro células descendentes a partir de uma só divisão cromossômica, na divisão celular que leva a formação de gametas, o que se define como meiose, isto é, a produção de células haploides a partir de células diploides, ver a Figura 1.3.

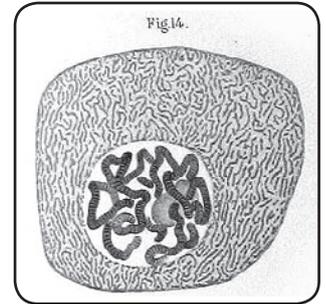


Figura 1.2 - Cromossomas numa célula da glândula salivária de *Chironimus*, desenhados por Walther Flemming, em 1882, segundo Walther Flemming, 2009.

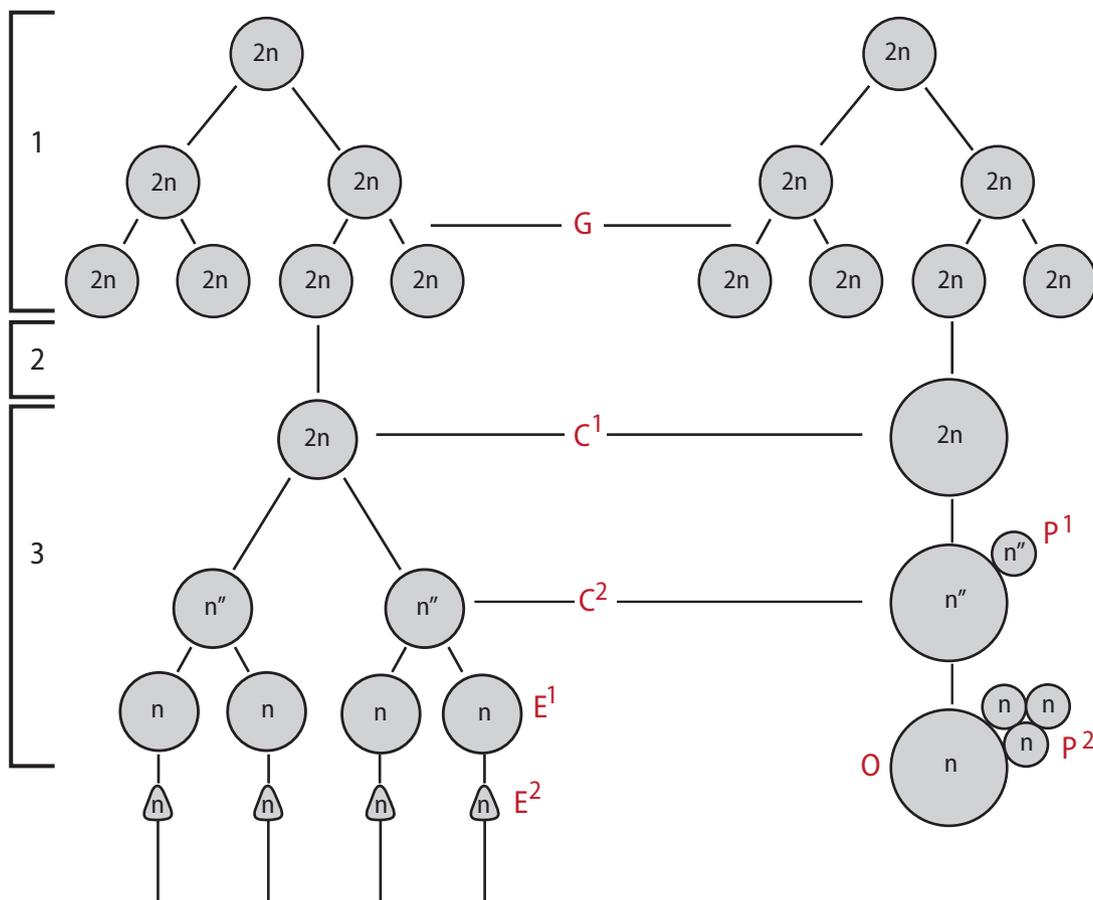


Figura 1.3 – Meiose: representando os processos de espermatogênese e ovulogênese. Redesenhada de Beiguelman, Figura 5.21.

Em outro sentido, mas com o mesmo objetivo, traçar a linha do tempo que levou ao desenvolvimento concomitante da Genética, Evolução e, conseqüentemente, da Citogenética, a Genética Molecular poderá ser uma atividade prazerosa e instrutiva. Em 1859, Charles Robert DARWIN (1809-1882) e Alfred Russel WALLACE (1823-1913) publicaram, de comum acordo, a teoria da Evolução pela seleção natural, isto é, os seres vivos hoje existentes teriam uma origem comum. Posteriormente, Darwin, baseando-se na farta documentação geológica e fossilífera que produziu, publicou o livro “A Origem das Espécies”. Este livro é, para muitos, a obra de maior valor heurístico já produzida na Biologia. Em 1865, Gregor Johann MENDEL (1822-1884) formulou as leis da hereditariedade, hoje, conhecidas como leis de Mendel, que fundamentam a Genética. A Evolução e a Genética se complementam e continuam produzindo conhecimentos fundamentais sobre os seres vivos e seus processos vitais como, por exemplo, o Projeto Genoma (que hoje já não é mais projeto). Existem vários genomas já com os respectivos DNAs sequenciados. Sabemos, hoje, que cada molécula de DNA é empacotada em um único cromossomo. Estes são o objeto de estudo dos Citogeneticistas.

Em 1875, Louis PASTEUR (1822-1895), trabalhando com microorganismos, refutou, definitivamente, a crença na *geração espontânea* que dificultava a compreensão sobre a origem comum dos seres vivos atuais, postulada por Darwin e fundamental para o desenvolvimento do conhecimento sobre a evolução. Em 1885, Friedrich Leopold August WEISMANN (1834-1914) postulou que as células germinativas forneciam os materiais básicos da herança, óvulo e espermatozoide. Por volta de 1890, Friedrich MIESCHER (1844-1895) descobriu o DNA. Em 1900, quando foram redescobertas, para a comunidade científica, as leis de Mendel, os conhecimentos sobre a célula, o núcleo e os cromossomos já eram significativos e consolidados. Entre 1902 e 1903, Walter Stanborough SUTTON (1877-1916) e BOVERI formularam a teoria cromossômica da herança. Em 1924, Robert FEULGEN (1884-1955) demonstrou que o DNA se localizava nos cromossomos.

Sobre Geração Espontânea
ver: <http://www.ufmt.br/bionet/conteudos/15.07.04/falha_abiog.htm>.

Em 1928, Frederick GRIFFITH (1881-1941) demonstrou que as proteínas não poderia ser o material genético e descreveu o princí-

pio da transformação genética, através de um experimento que se tornou clássico na Biologia, conhecido hoje como Experimento de Griffith, ver a Figura 1.4.

Em 1944, Oswald Theodore AVERY (1877-1955), Colin Munro MACLEOD (1909-1972) e Maclyn MCCARTY (1911-2005) concluíram que o DNA é material hereditário, ver a Figura 1.5. Em 1953, James Dewey WATSON (1928), Francis Harry Compton CRICK (1916-2004) e Maurice Hugh Frederick WILKINS (1916-2004) evidenciaram a estrutura do DNA e seu modelo de replicação como sendo semiconservativo, isto é, em cada molécula de DNA produzida na fase S, o ciclo celular tem uma fita velha, da molécula anterior, e uma fita nova, produzida por replicação do DNA, naquela fase, ver a Figura 1.6.

O experimento de Matthew Stanley MESELSON (1930-) e Franklin William STAHL (1929-), mostra que o DNA replica-se abrindo as fitas da dupla hélice sintetizando duas novas fitas complementares a cada uma das fitas separadas da dupla hélice original, ver a Figura 1.7, confirmando que modelo de replicação do DNA é semiconservativo, modelo este proposto por Watson e Crick. Alfred HERSHEY (1908-1997) e Martha CHASE (1927-2003) usando fósforo e enxofre radioativos, ver a Figura 1.8, reafirmaram que o DNA é o material genético.

Para sintetizar esta introdução histórica e apresentar o objeto de sua aprendizagem, a Citogenética, você deverá rever, como recapitulação, os experimentos que foram apresentados na Genética Molecular, e na ordem indicada aqui: experimento de GRIFFITH; experimento de HERSHEY e CHASE; estrutura da molécula de DNA de WATSON e CRICK; e experimento de MESELSON e STAHL. O conhecimento sobre os procedimentos e o significado destes quatro experimentos facilitará muito o seu desempenho na discussão sobre a Citogenética. Esses experimentos foram discutidos por você em Genética Molecular.

Outro aspecto que lhe será requerido é a mobilização da sua capacidade de abstração sobre o conceito de unidade e dimensões da célula, que você discutiu em Biologia Celular. A Citogenética de cada organismo considerado é abordada através de uma úni-

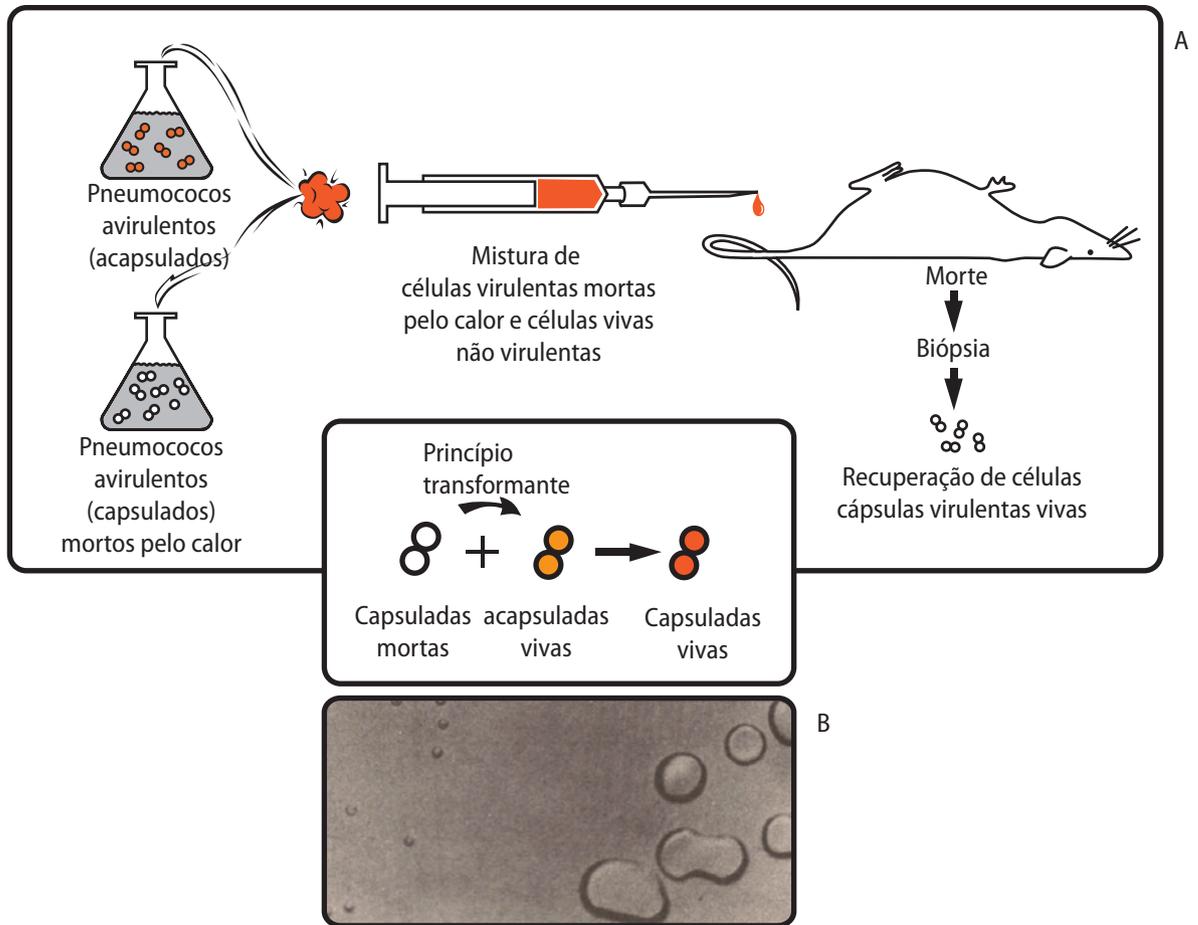


Figura 1.4 - Experimento de Griffith: o qual demonstra a Transformação Genética e indica que a proteína não é material genético como se acreditava. Original de Mirsky, *Scientific American*, 188 (2): 47-57, 1952 Redesenhado de Costa, Figura 2.1

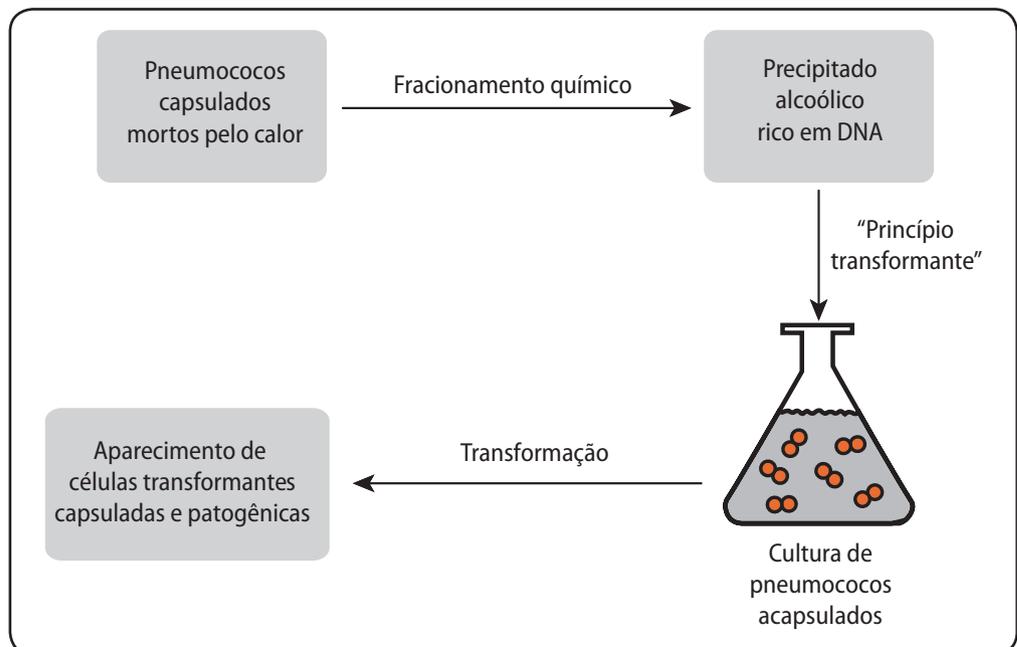


Figura 1.5 - Experimento de Avery, Macleod e Mccarty: o qual demonstra que o DNA é o material genético. Redesenhado de Costa, Figura 2.2.

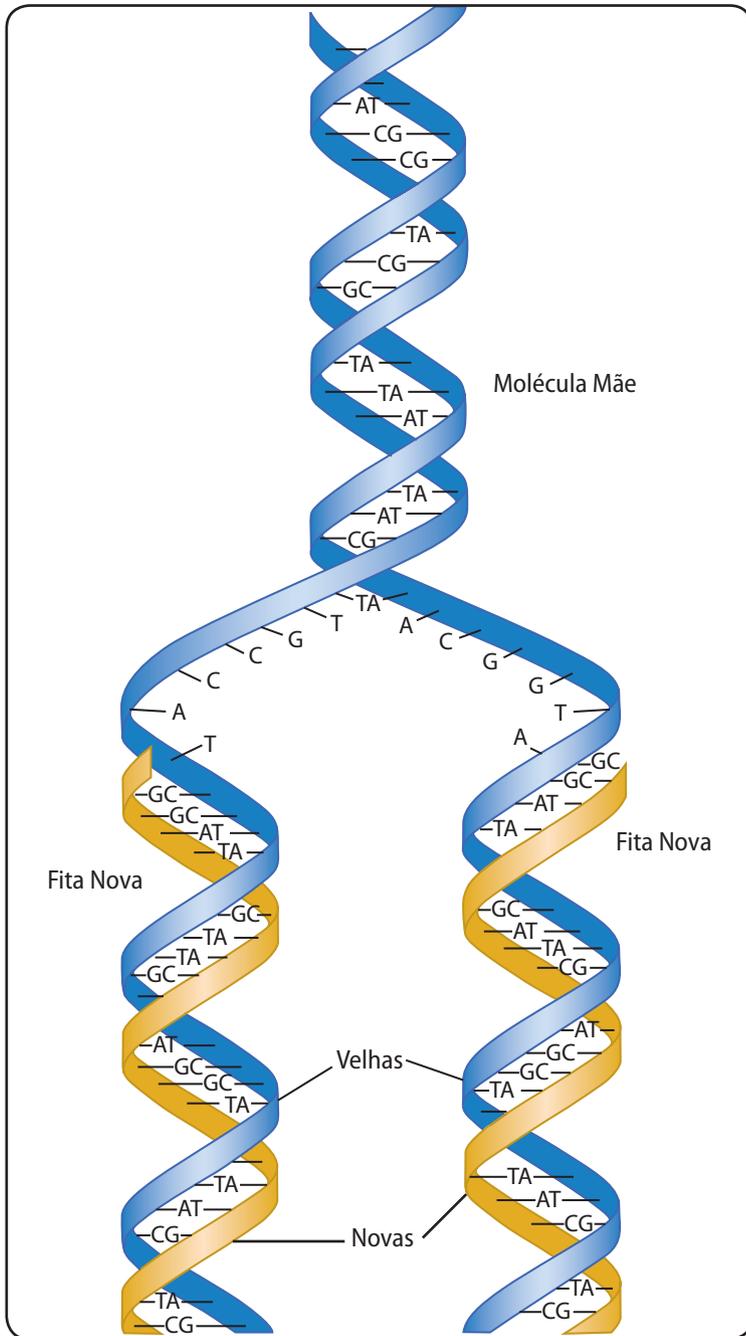


Figura 1.6 - Modelo da molécula de DNA proposto por Watson e Crick. Original de Watson, *The Molecular Biology of the Gene*, W.A. Benjamin Inc. 1965. Redesenhado de Costa, Figura 2.10.

Percebeu o longo caminho percorrido pelos cientistas para que você saiba hoje o que é o material genético e como ele funciona? Uma outra possibilidade, em tempos de internet, é ler biografias de cientistas acima referidos (confira os endereços eletrônicos que estão nas Referências desse livro).

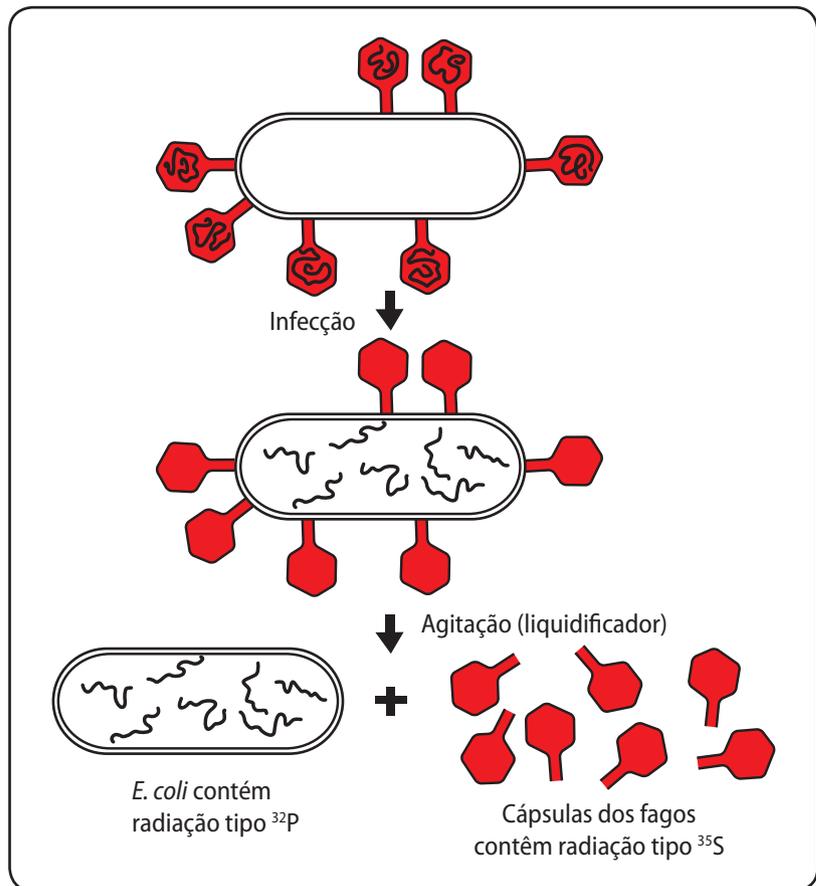


Figura 1.7 - Experimento de Meselson e Stahl: o qual demonstra que o modelo de replicação do DNA é semiconservativo. Redesenhado de Costa, Figura 7.2.

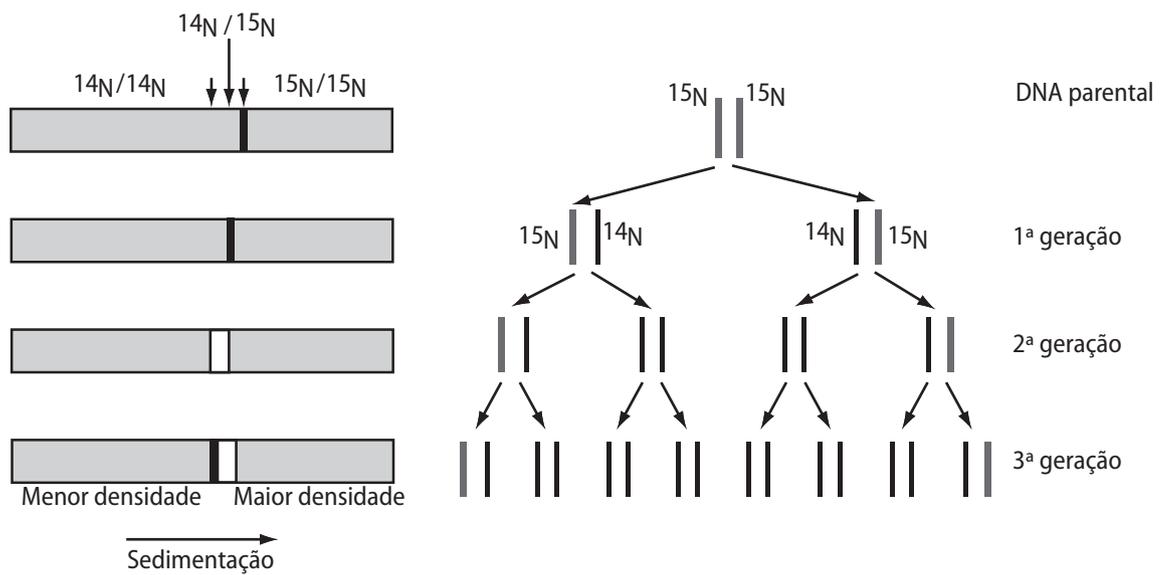


Figura 1.8 – Experimento de Hershey e Chase: o qual reafirma que o DNA é o material genético. Redesenhado de Costa, Figura 2.3.

ca célula ou com uma sequência delas. A Citogenética tem sido de grande valia na definição do perfil cromossômico tanto nos procariotos quanto no eucariotos. Os primeiros pela simplicidade de seu cromossomo, constituído de uma única molécula de DNA circular, ver a Figura 1.9, e o processo de propagação por divisão binária, os demais, de propagação assexuada, apresentam uma redundância cromossômica, ao longo das gerações. Logo anticipo, são fundamentais para a Citogenética os cromossomos, a divisão celular e o processo de propagação através da produção de gametas, ou não.

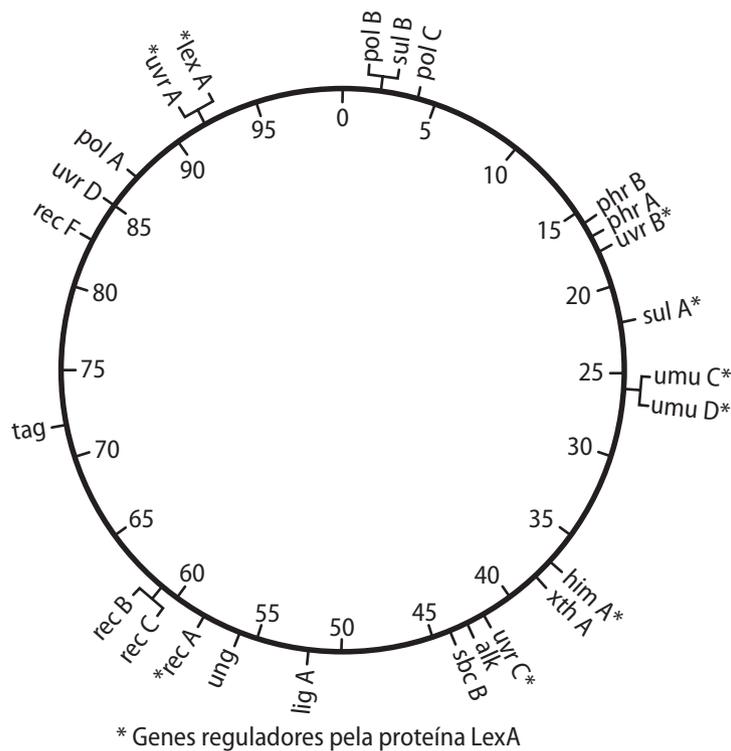


Figura 1.9 - Cromossomo circular de bactéria. Redesenhado de Costa, figura 9.19.

Indiquei da necessidade do seu empenho sobre a capacidade de abstração. Ver uma célula exige uma formidável tecnologia que amplia a capacidade de visão do observador, devido a suas dimensões reduzidas. Logo o núcleo é uma subestrutura da célula e, os cromossomos são estruturas sub-nucleares, por se encontrarem em seu interior. Ver, observar e analisar cromossomos exige uma tecnologia mais sofisticada ainda.

As limitações tecnológicas, devido às reduzidas dimensões dos cromossomos, vem sendo resolvidas pelos pesquisadores, técnicos ou cientistas e estudiosos, com o desenvolvimento de novos microscópios, como ferramentas ópticas e, no desenvolvimento de métodos citoquímicos os quais vem permitindo o desenvolvimento da Citogenética como Ciência. O conhecimento científico e aprendizagem escolar não se fazem por saltos, eles são processos contínuos.

Leitura auxiliar recomendada: Brody, David Eliot e Brody, Arnold R. - As Sete Maiores Descobertas Científicas da História e seus Autores. Companhia da Letras. Neste livro, os autores apresentam de forma muito didática a origem e o desenvolvimento histórico da ciência contemporânea.

Resumo

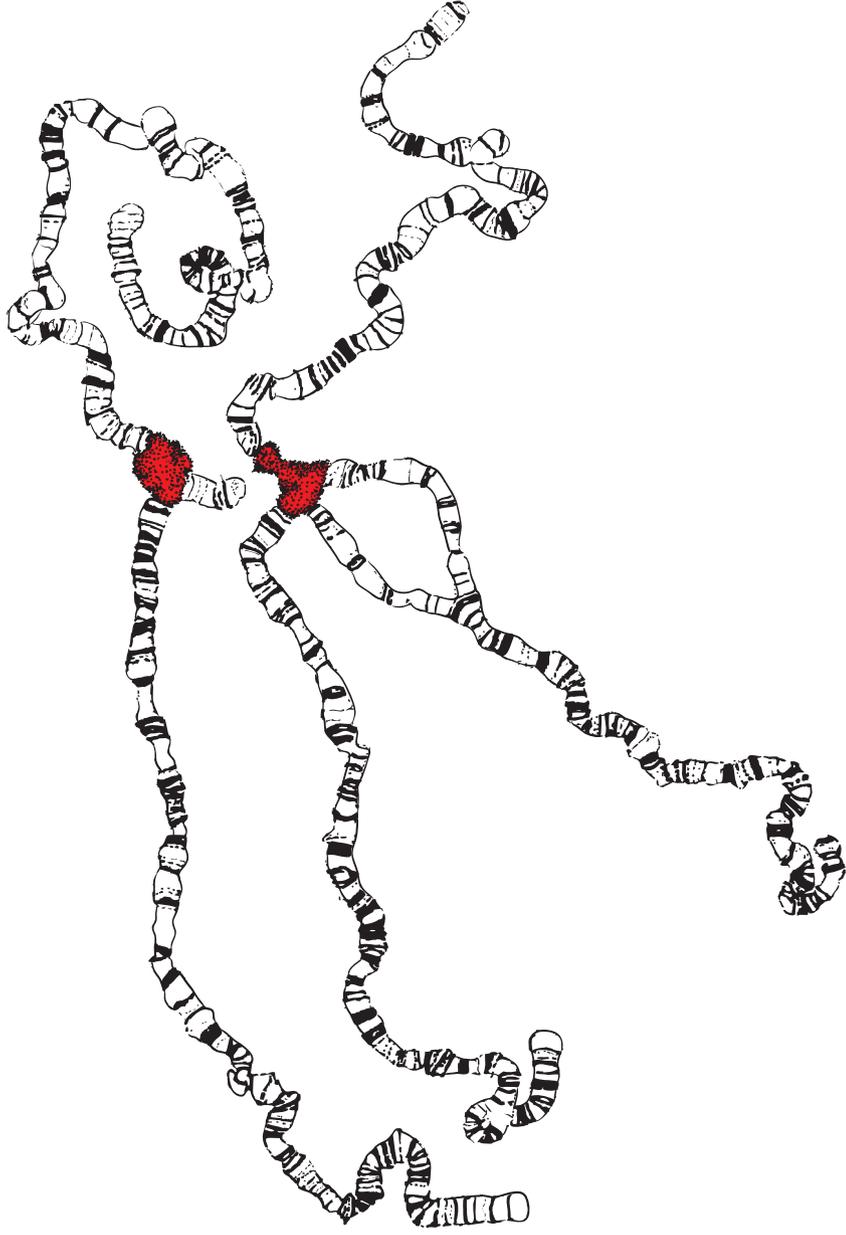
Conhecemos os cientistas que desenvolveram e vem desenvolvendo os conhecimentos, e suas contribuições em Ciências Biológicas são de fundamental importância no processo de aprendizagem. Repare, não se deu apenas uma abordagem da Citogenética, objeto do presente livro, ela foi além, abrindo diversas janelas para o conhecimento dos seres vivos, de forma ampla. Partiu-se da primeira observação da célula, das primeiras visualizações dos cromossomos, concluindo que o DNA é o material genético. Cada cromátide cromossômica é portadora de uma única molécula de DNA, nos eucariotos. Nos procariotos, o cromossomo é a própria molécula de DNA.

Referências

COSTA, Sérgio Olavo Pinto (organizador). **Genética Molecular e de Microorganismos**. São Paulo: Manole, 1987.

SWANSON, Carl Pontius; MERZ, Timothy; YOUNG, William J. **Citogenética**. São Paulo: Edusp, 1969.

CAPÍTULO 2



Cromossomos I

Neste capítulo, faremos uma abordagem descritiva dos cromossomos dos procariotos e eucariotos e, uma exposição dos principais eventos envolvidos na Citogenética, como tipos de cromossomos, funções cromossômicas, permutação, segregação, compensação de dose e cromatina.

“A vida na Terra surgiu há mais ou menos 3,8 bilhões de anos. Os primeiros organismos foram procariontes (bactérias), encontrados como fósseis em estratos que se formaram há 3,5 bilhões de anos. Durante o bilhão de anos que se seguiu, a vida na Terra consistiu apenas em procariontes”. (MAYR, 2009)

O estudo dos cromossomos está indissociavelmente atrelado ao conhecimento da divisão celular em células somáticas. Eles são identificáveis na forma de unidades durante a *mitose* termo criado por FLEMMING em 1880. Mitose é o processo de divisão celular que leva a formação de células diploides, isto é, com um conjunto cromossômico oriundo do pai e outro da mãe, a partir de células igualmente diploides nos eucariotos. O conhecimento sobre a mitose

permitiu compreender o ciclo celular. Em 1888, von WALDEYER-HARTZ cunhou o termo *cromossomo*. O período que separa uma mitose da outra no ciclo celular é conhecido como *interfase*, e o núcleo é chamado de *núcleo interfásico*, neste período. O ciclo celular tem seu início ao final de uma mitose seguido pelas fases G1, S, G2 e outra mitose, o sistema é cíclico, ver a Figura 2.1. Ele forma um processo de sucessões, durante o desenvolvimento de um organismo, após a fecundação, até sua morte, nas células somáticas, ou atinge as células germinativas desenvolvendo a *meiose*, que é o processo de formação de células haploides a partir de células diploides. As células haploides são os gametas que através da fecundação formarão um novo indivíduo e, conseqüentemente, as gerações futuras.

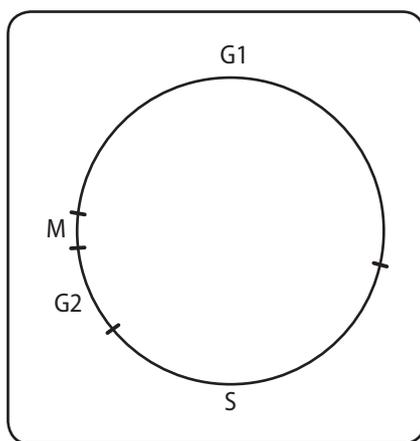


Figura 2.1 – Ciclo celular: fases. Redenhado de Beiguelman, figura 3.1.

Os experimentos da Genética Molecular que você viu por recapitulação, mostraram-lhe que o DNA é o material genético, por confiarmos no trabalho científico e na nossa capacidade racional: podemos assumir que isso é verdadeiro. E mais, cada cromossomo carrega uma única molécula de DNA em sua estrutura. Logo a porção genética da citogenética está, em grande medida, nos cromossomos. Por isso, a teoria cromossômica da herança genética, desenvolvida colaborativamente por diferentes pesquisadores, nas primeiras décadas do século XX, foi consolidada em 1915 por Thomas Hunt MORGAN (1866-1945), Alfred Henry STURTEVANT (1891-1970), Hermann Joseph MULLER (1890-1967), Calvin Blackman BRIDGES (1889-1938). Esta consolidação permitiu interpretar corretamente como a informação genética é transmitida. Não são apenas os genes que são transportados nos cromossomos, mas o genoma como um todo, de uma geração a outra, ver a Figura 2.2.

Conhecer o cromossomo, compreender e explicar o seu comportamento na divisão celular e na reprodução são atribuições da Citogenética. Os cromossomos se tornam unidades facilmente identificáveis na metáfase.

Os resultados dos experimentos de Mendel levaram a conclusão de que a transmissão das características, de uma geração à outra nos organismos de reprodução sexuada e de fecundação cruzada, se fazia por partículas e, não por líquidos miscíveis, como era aceito na comunidade científica da época, as quais ele chamou de fatores. Em 1909, Wilhelm Ludvig JOHANNSEN (1857-1927) criou, a partir do grego, o termo gene, “que dá nascimento a”, e os conceitos de genótipo como conjunto de genes e fenótipo às características observáveis. Na genética clássica, ou genética mendeliana, o conceito de gene pode ser definido como unidade de segregação, unidade de permuta, unidade de mutação, o que persistiu até a compreensão de que o DNA é o material genético. George Wells BEADLE (1903-1989) e Edward Lawrie TATUM (1909-1975), em 1941, cunharam a expressão de **um-gene-uma-enzima**, partindo da hipótese formulada por Archibald Edward GARROD (1857-1936), em 1909, de que os genes seriam responsáveis pela produção das enzimas.

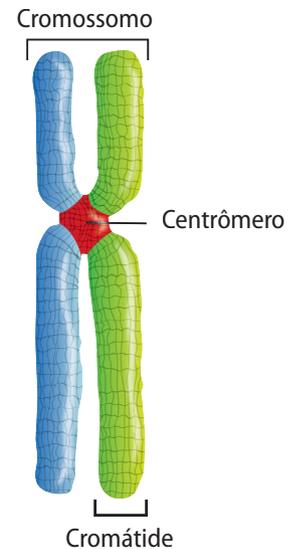


Figura 2.2 – Cromossomo metafásico típico, mostrando o centrômero e as duas cromátides. Redesenhado de Alberts, figura 4.52.

Em 1961, François JACOB (1920-) e Jacques Lucien MONOD (1910-1976), desenvolveram a hipótese do operon. O operon é formado pelos genes promotor, operador e genes estruturais, para explicar a produção de lactose em *Escherichia coli*, ver a Figura 2.3. Genes estruturais são responsáveis pela produção do RNA mensageiro que codifica a sequência de aminoácidos na produção de um polipeptídeo ou proteína. A hipótese do operon representou uma ampliação do conceito de um-gene-uma-enzima, formulado por BEADLE E TATUM.

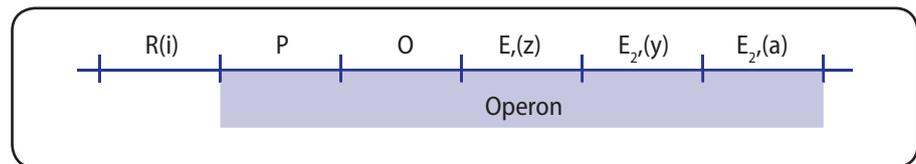


Figura 2.3 – Genes regulador R, operador O e estruturais E1, E2, E3 do operon da lactose em *Escherichia coli*. Redesenhados de Azevedo, figura 9.6.

2.1 Cromossomo dos Vírus

Existem diferentes tipos de vírus. Os vírus que atacam bactérias recebem o nome de bacteriófagos: em geral, eles possuem uma molécula de DNA, ou tendo como material genético o RNA em fita simples ou dupla. Eles têm só DNA ou só RNA como material genético em um cromossomo linear ou circular, ver a Figura 2.4. O DNA do bacteriófago λ é circular, ver a Figura 2.5.

Os vírus que tem o RNA como material genético são denominados de retrovírus e são responsáveis pelo desencadeamento de alguns tipos de câncer, e causadores de algumas doenças, entre elas a AIDS.

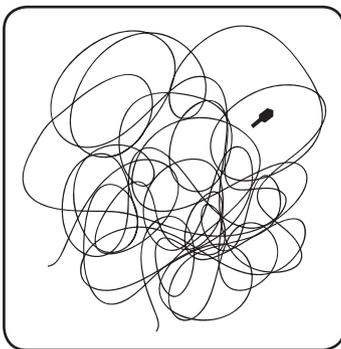


Figura 2.4 – Cromossomo do fago T4. Original de C.A. Thomas Jr. Redesenhado de Swanson, figura 2.3.

2.2 Cromossomo dos Procaríotos

As bactérias e algas verde-azuladas podem ser classificadas como procaríotos pela inexistência de membrana nuclear, mitocôndrias e aparelho mitótico definido. As bactérias apresentam o seu DNA em um único cromossomo circular, ver a Figura 2.6.

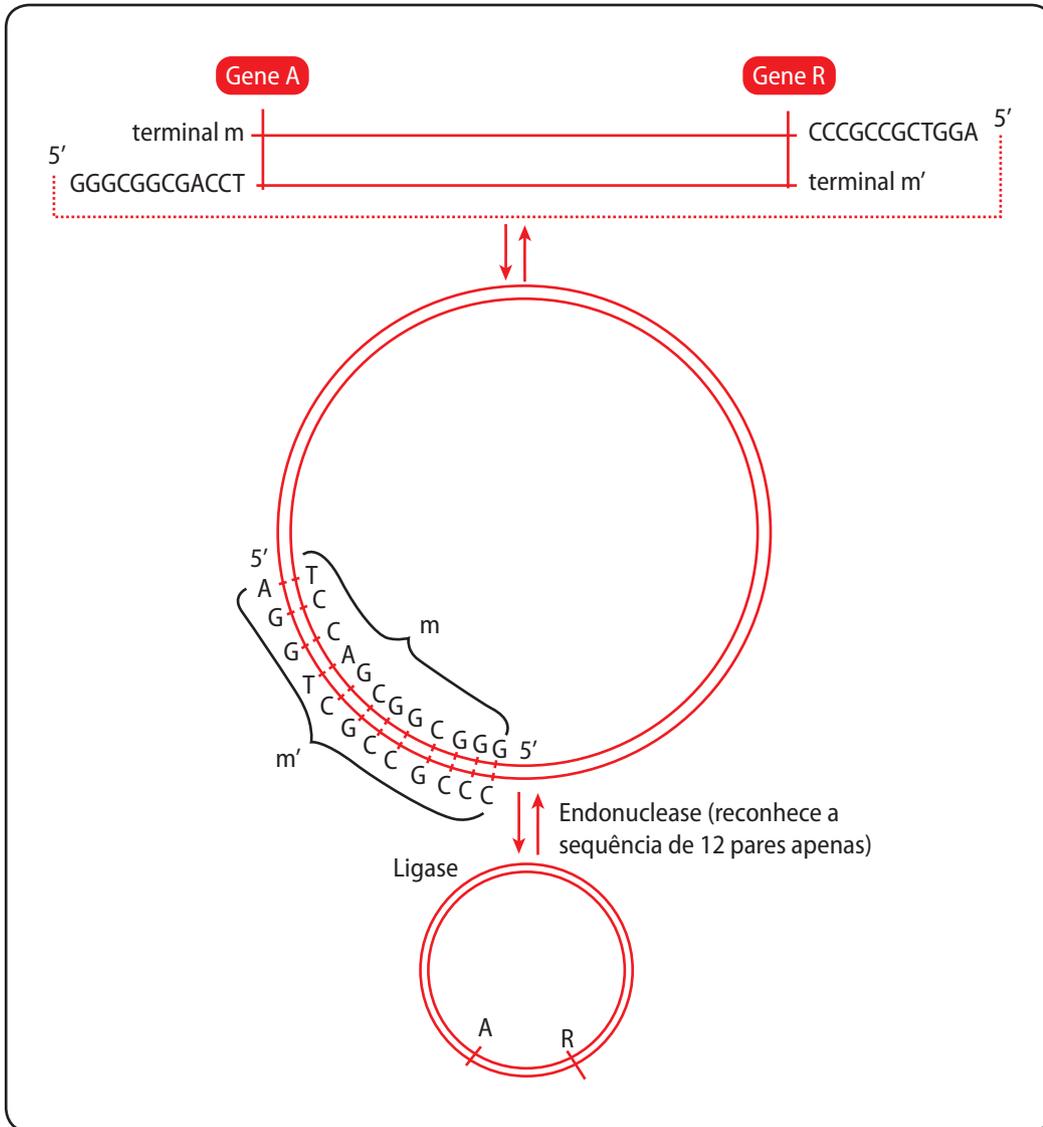


Figura 2.5 – Cromossomo circular do fago λ. Redesenhado de Azevedo, fig 4.21.

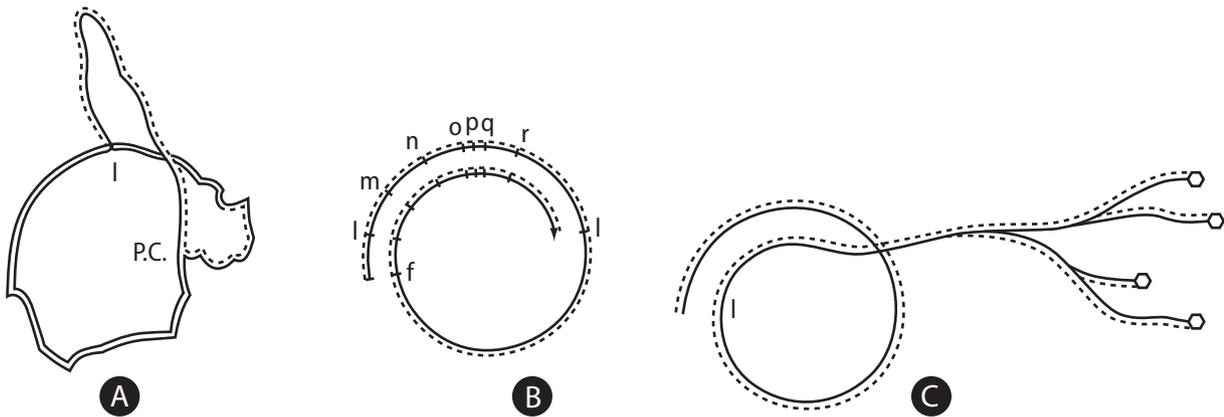


Figura 2.6 – Cromossomo circular de bactéria, mostrando a replicação do DNA. Redesenhado de Swanson, figura 2.5.

O cromossomo do procarioto é constituído, fundamentalmente, de uma única fita ou molécula de DNA, executando as codificações auto reguladas, necessárias e suficientes para sua reprodução, manutenção e desenvolvimento. Nos eucariotos, ao contrário, eles apresentam uma estrutura, morfologia, tamanho e número muito diferenciado e, aparentemente, executam as codificações correspondentes às dos procariotos. Essas mudanças são acompanhadas da existência de núcleo, membrana nuclear, aparelho mitótico responsável pela continuidade genética e um aparelho meiótico responsável pela transmissão da informação genética de uma geração à outra, na reprodução.

Os genes nas bactérias estão contidos em uma única molécula de DNA normalmente circular, ver a Figura 2.7. Ele está associado a proteínas diferentes das presentes nos cromossomos dos eucariotos. É assim chamado de “cromossomo” bacteriano. Sua estrutura é diferente da observada nos cromossomos eucarióticos. Ela é menos conhecida nas arqueobactérias. Logo, nossa discussão dará prioridade sobre a estrutura dos cromossomos dos eucariotos.

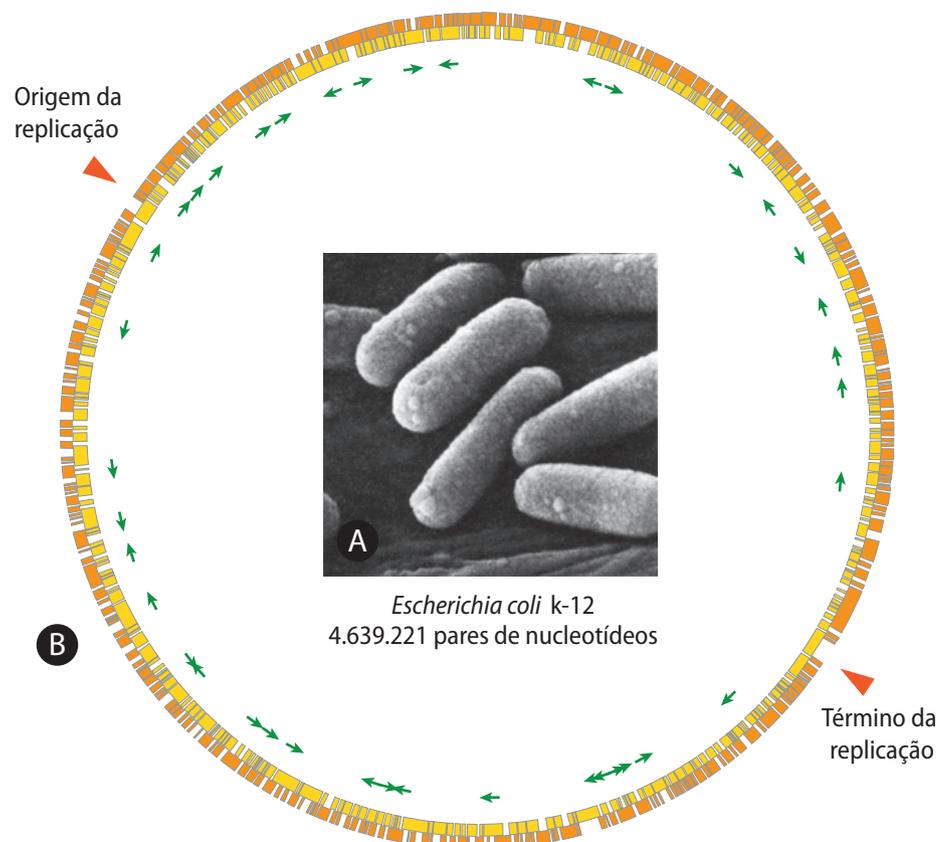


Figura 2.7 - Cromossomo circular de bactéria, mostrando seqüências gênicas na replicação do DNA e, ao centro fotomicrografia de bactérias. Originais: (A) Toni Brain em Science Photo Library; (B) F. R. Blattner et al: Science 277: 1453-1462, 1997.

2.3 Epissomos

Os epissomos são formados por material genético, constituído de filamentos duplos de DNA, podendo ocorrer autonomamente no citoplasma, ou de forma integrada ao DNA da bactéria. Quando integrado ao cromossomo da bactéria ele replica como o cromossomo da bactéria. Quando autônomo, ele replica independentemente do hospedeiro. Os epissomos são formas particulares dos plasmídios, os quais são elementos de herança extra cromossômica em microorganismos.

2.4 Cromossomo dos Eucariotos

O cromossomo, como unidade, é capaz de replicar, transcrever, segregar, mutar, diferenciar, condensar, parear, permutar. Ele sintetiza uma estratégia evolutiva que reduz o número de unidades de segregação, aumenta a eficiência na manutenção do balanço gênico dando uma disposição linear das unidades genéticas, os genes, mantendo-os independentes.

Nos eucariotos, o DNA concentra-se, em grande parte, empacotado nos cromossomos, que durante a interfase estão no núcleo da célula. A principal função do DNA é expressa na função gênica. Esta função já era uma velha conhecida dos pesquisadores quando se descobriu que os genes são constituídos de DNA. Isto é, cada gene é um seguimento definido de uma molécula de DNA que forma vários genes, simultaneamente. Cada cromossomo é portador de uma única molécula de DNA e esta é portadora de vários genes. Logo, a Citogenética fornece valiosas informações sobre o DNA quanto à replicação, transcrição, tradução e regulação, além da sua transmissão de uma geração à outra.

A fusão dos gametas, na fecundação, restabelece a fase diploide da espécie definindo o início do desenvolvimento ontogênico do novo organismo, que se faz por mitoses sucessivas, que levam a diferenciação formando tecidos e órgãos. A diferenciação celular leva a formação de um número significativo de células, vinte ou mais, que exercem atividades fisiológicas, morfológicas e de regulação, diferentes em cada tecido ou órgão. Todas essas diferen-

ciações ontogênicas, morfológicas, fisiológicas e de regulação são definidas, em última análise, pelos genes. Esses, por sua vez como as células, assumem funções variadas, o que os levam a ter uma adjetivação bastante extensa, trinta ou mais. Descrevê-las e interpretá-las, nesse momento, passa ser uma tarefa discente.

O conhecimento sobre os cromossomos se refere, em geral, a estrutura e função, arquitetura e morfologia. A estrutura e função reproduzem o princípio da Biologia e são interdependentes. A arquitetura evidencia suas propriedades e comportamento no transcorrer do ciclo celular. A morfologia varia com o ciclo celular no desempenho de atividades específicas. Os cromossomos se replicam, promovem o metabolismo através da transcrição em diferentes RNAs, tendo como resultante sua tradução em diferentes proteínas.

A estrutura é composta por uma molécula de DNA muito longa e proteínas associadas que contem parte (ou toda) da informação genética de um organismo. É especialmente evidente em células de plantas e animais durante a meiose ou mitose, quanto cada cromossomo é condensado, formando uma estrutura semelhante a um carretel, compacta e visível sob o microscópio ótico.

O DNA é, termicamente, a molécula mais estável dos cromossomos e a ela associam-se proteínas conhecidas como histonas e protaminas, definindo a estrutura do cromossomo, ver a Figura 2.8.

Nos organismos diploides, de reprodução sexuada e fecundação cruzada, os cromossomos ocorrem aos pares, sendo um de origem materna e outro de origem paterna. Eles são conhecidos como cromossomos homólogos, ao longo dos quais estão os genes em sequência linear. Cada cromossomo, íntegro, tem o mesmo número de genes e cada indivíduo tem, na mesma posição do cromossomo, dois genes, podendo ser iguais, isto é, a mesma forma genética no mesmo loco, ao que se chama homozigose, ou formas genéticas diferentes no mesmo loco, ao que se chama heterozigose. E, nas duas condições de homozigose ou heterozigose, elas respondem pela mesma função, definindo uma característica ou fenótipo.

Quando as formas genéticas, de um mesmo loco, são diferentes, cada uma delas recebe o nome de alelo. Quando um determinado

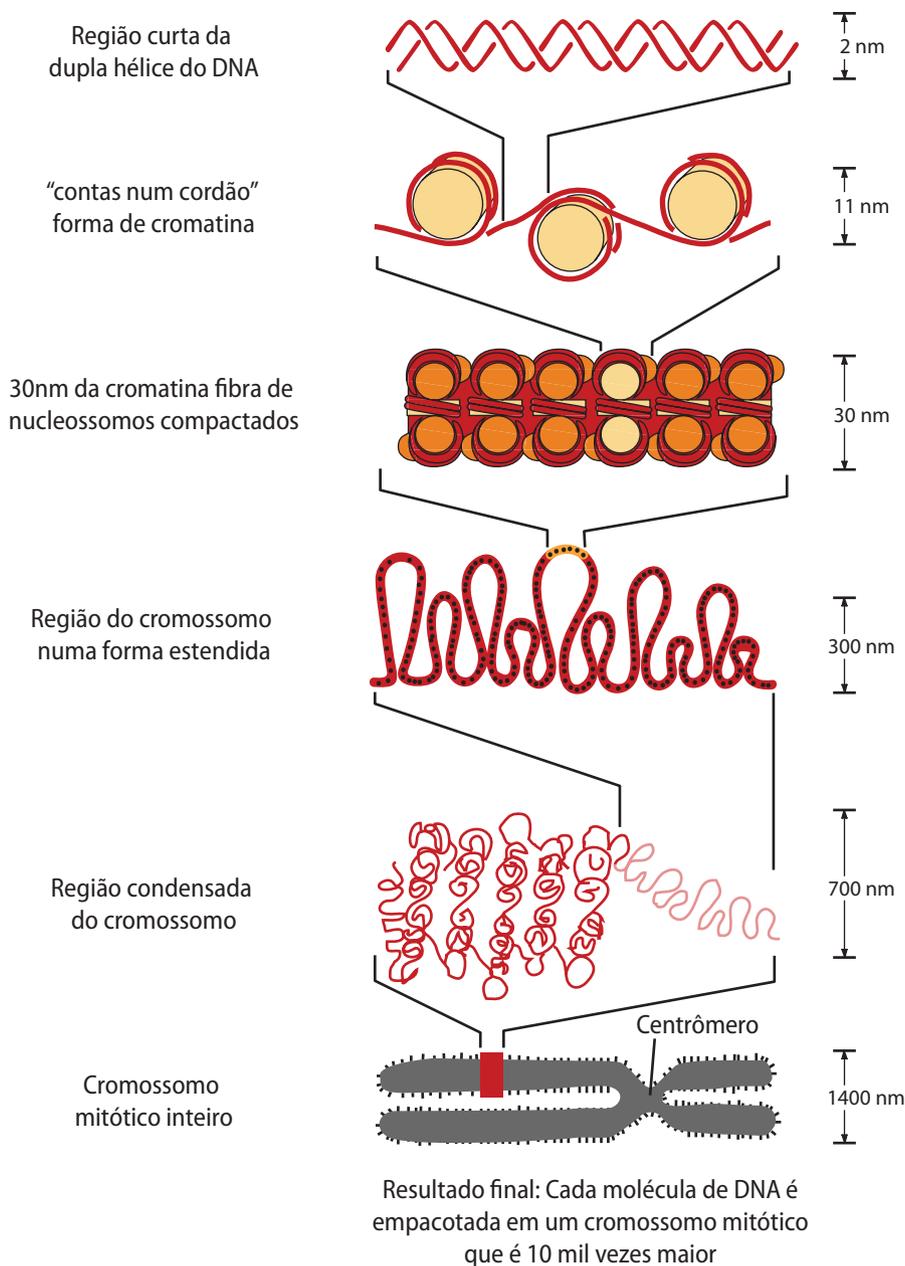


Figura 2.8 – DNA: mostrando como se dá o seu empacotamento no cromossomo. Redesenhado de Alberts, figura 4.55.

loco gênico tem mais de dois alelos, cada um deles com frequência igual, ou superior, a 1% diz-se que o loco é polimórfico. Ao contrário, quando o loco tem apenas uma forma genética com frequência superior a 1% diz-se que o loco é monomórfico. As formas genéticas diferentes que ocupam o mesmo loco e apresentam frequência inferior a 1%, na população, são consideradas como sendo variantes raras.

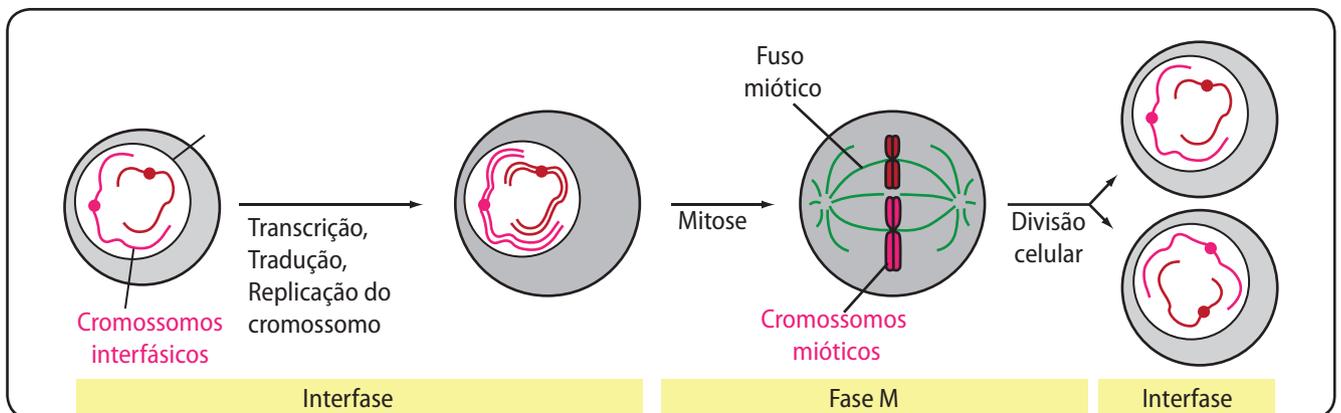
O acomodamento do genoma em um número, definido e fixo, de cromossomos também difere entre as espécies eucarióticas. O quadro 2.1 mostra o número diploide em diferentes espécies de vegetais e animais. Mesmo espécies muito relacionadas com genomas de tamanho similar, podem apresentar número e tamanhos cromossômicos muito distintos. Assim, não há uma regra simples para o número cromossômico, a complexidade da espécie e o tamanho total do genoma. Ao contrário, o genoma e os cromossomos das espécies atuais foram moldados por uma história particular de eventos genéticos aparentemente ao acaso, nos quais a pressão seletiva atuou.

	Espécies	2n
Vegetais	<i>Bixa orellana</i> (urucu)	14
	<i>Passiflora edulis</i> (maracujá)	18
	<i>Victoria amazônica</i> (vitória régia)	20
	<i>Caesalpinia echinata</i> (pau-brasil)	24
	<i>Araucária angustifolia</i> (pinheiro-do-paraná)	26
	<i>Hevea brasiliensis</i> (seringueira)	36
	<i>Manihot esculenta</i> (mandioca)	36
	<i>Anacardium occidentale</i> (caju)	42
	<i>Gossypium hirsutum</i> (algodão)	52
	<i>Artocarpus integrifolia</i> (jaca)	56
	<i>Saccharum officinarum</i> (cana-de-açúcar)	80
<i>Ipomoea batatas</i> (batata-doce)	90	
Animais	<i>Culex pipiens</i> (muriçoca, pernilongo)	6
	<i>Musca domesticus</i> (mosca)	12
	<i>Schistosoma mansoni</i> (esquistossomo)	16
	<i>Didelphis albiventris</i> (gambá)	22
	<i>Periplaneta americana</i> (barata)	32
	<i>Biomphalaria glabrata</i> (caramujo)	36
	<i>Bothrops jararaca</i> (cobra jararaca)	36
	<i>Heliconius erato</i> (borboleta)	42
	<i>Arapaima gigas</i> (pirarucu)	56
	<i>Cavea aperea</i> (preá)	64
	<i>Canis familiares</i> (cachorro)	78
	<i>Gallus domesticus</i> (galinha)	78

Quadro 2.1 – Número diploide de cromossomos em vegetais e animais – Modificado de Guerra, quadro 1.1.

Centrômero, ou constrição primária, é a região heterocromática do cromossomo que, no ciclo celular após a fase S, e durante a divisão celular até a anáfase, mantém as cromátides-irmãs unidas. Do centrômero partem as fibras do fuso acromático que ligadas ao centríolo promoverão a separação das cromátides irmãs e, conseqüentemente, a divisão do próprio centrômero, compondo o cromossomo no próximo ciclo celular até a próxima fase S, quando será novamente duplicado, ver a Figura 2.9 que representa a mitose entre duas interfases. A Figura 2.10, obtida por microscopia de varredura, representa um cromossomo em metáfase, visualizando suas duas cromátides. Na continuidade da divisão celular, da metáfase para a anáfase, as fibras do fuso acromático ligam o centrômero de cada cromossomo ao centríolo. A inserção das fibras ao centrômero é visualizada na Figura 2.11. A morfologia de um cromossomo em metáfase, destacando suas duas cromátides, é representada na Figura 2.2.

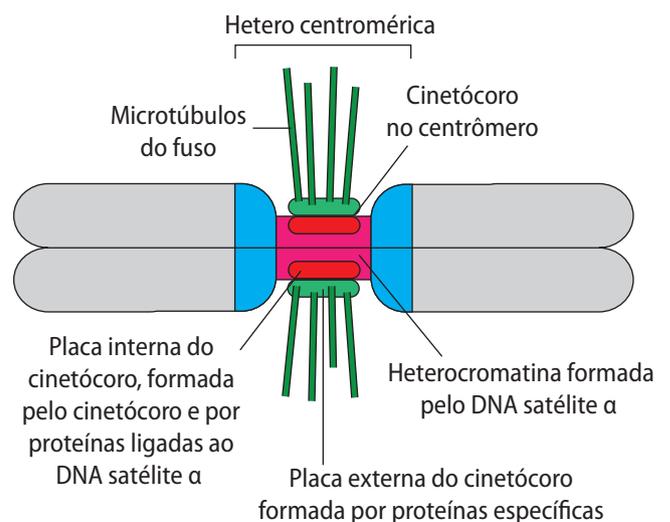
Figura 2.9 (abaixo) – Mitose separada por duas interfases do ciclo celular em eucariotos. Redesenhada de Alberts, figura 4.20.



1 μ m

Figura 2.10 (esquerda) Cromossomo com as cromátides duplicadas. Original de Terry D. Allen, copiado de Alberts, figura 4.21B.

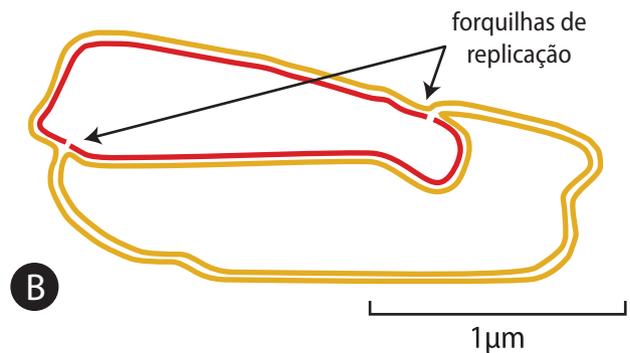
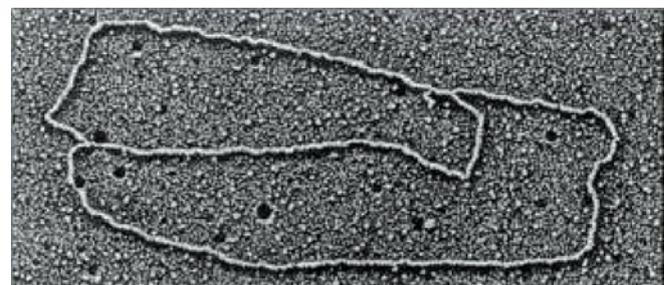
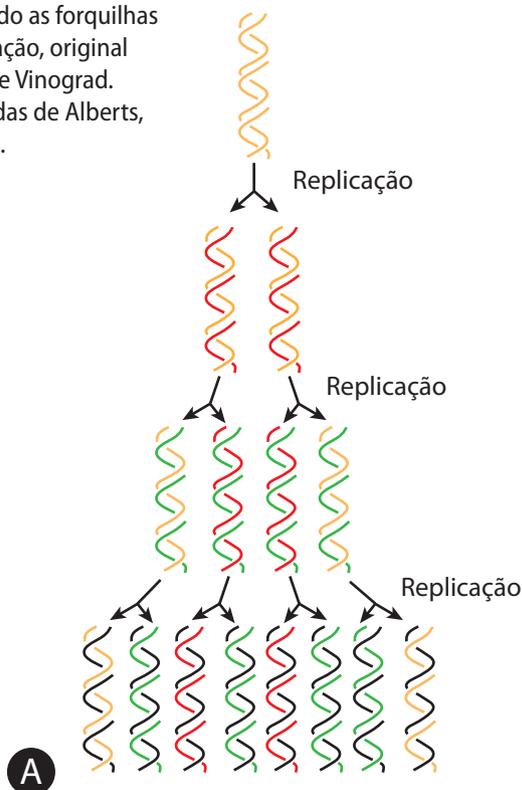
Figura 2.11 (direita) Centrômero: desenho mostrando a inserção das fibras. Original de T.D. Murphy e G.H. Karpen, Cell 93:317-320. Redesenhado de Alberts, figura 4.50B.



2.4.1 Componentes Químicos

Além do DNA, o cromossomo dos eucariotos tem RNA, histona, protamina, proteína residual, lipídio, cálcio, magnésio e possivelmente ferro e enzimas como a DNA polimerase. A molécula do DNA tem presença constante após a fecundação e, após cada ciclo celular, tem continuidade de forma semiconservativa, isto é, a cada replicação da molécula formando duas novas moléculas, cada uma destas tem uma fita nova sintetizada e uma fita velha, original do ciclo celular anterior, ver a Figura 2.12 a e b. Enquanto isso, as demais moléculas são substituídas e alteradas quantitativa e qualitativamente, ao longo dos vários ciclos celulares, por moléculas novas. O RNA deve estar envolvido na transferência de informação para o citoplasma e na regulação metabólica. A quantidade de DNA dobra durante a interfase e as células germinativas chegam a $\frac{1}{4}$ dessas quantidades. O número cromossômico altera entre células diploides e haploides de um mesmo organismo, e, aproximadamente, metade deste nas células germinativas, ou gametas, de um mesmo indivíduo, mantidas as condições diploide e haploide, respectivamente.

Figura 2.12 (abaixo)
Replicação do DNA:
(A) esquema do modelo semiconservativo, redenhada de Alberts, figura 5.5;
(B) fotomicrografia de uma molécula circular destacando as forquilhas de replicação, original de Jerome Vinograd. Modificadas de Alberts, figura 5.6.



2.4.2 Cromossomo Mitótico em Metáfase

O cromossomo em metáfase mostra as cromátides individualizadas e unidas pelo centrômero devido a sua grande condensação, em relação às demais fases do ciclo celular. São diferentes do que se observa na interfase, podendo ser identificadas, estruturalmente, constrictões primária e, eventualmente, secundária e satélite, se houver, quando observados em microscopia ótica. Eles apresentam o centrômero em uma constrictão primária dividindo-o, morfologicamente, em dois braços, o que permite classificá-lo em metacêntrico, submetacêntrico e acrocêntrico. A exceção fica para o cromossomo telocêntrico que tem um único braço, isto é, a porção terminal de uma extremidade da cromátide é próprio centrômero e, da outra, o telômero, ver a Figura 2.13.

Ao centrômero fixam-se as fibras ou túbulos, ligando-o aos pólos do fuso, orientando sua migração e separação na anáfase, ver a Figura 2.14.

2.4.3 Cromossomo Meiótico Profásico.

A meiose é combinação de duas divisões celulares simultâneas que levam a formação dos gametas. Estes são células haploides formadas a partir de células diploides. A primeira é a *meiose I* ou *divisão reducional*, na qual as cromátides estão duplicadas e, o centrômero não. A segunda é a *meiose II* ou *divisão equacional*, na qual ocorre a divisão do centrômero, ver a Figura 1.3 (do cap 1).

A prófase I é longa, em comparação ao tempo de duração da meiose. No transcorrer desta prófase, ocorre pareamento dos cromossomos homólogos duplicados, recombinação genética entre cromátides não-irmãs, forma o complexo sinaptotênico por cada par de homólogos duplicados, ver a Figura 2.15. Ela é dividida em cinco estágios, em sequência: *leptóteno*, formado pela condensação dos cromossomos homólogos duplicados; *zigóteno*, formado pelo bivalente de cromátides-irmã, iniciando a

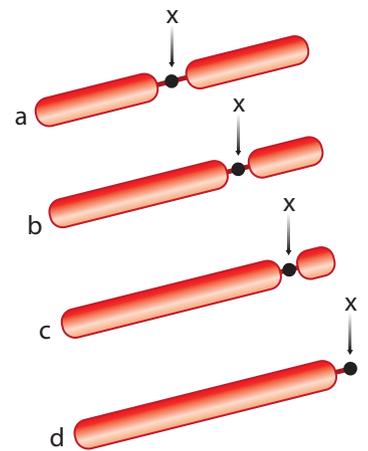


Figura 2.13 – Cromossomos: morfologia em relação a posição do centrômero. (a) Metacêntrico; (b) submetacêntrico; (c) acrocêntrico; (d) telocêntrico.

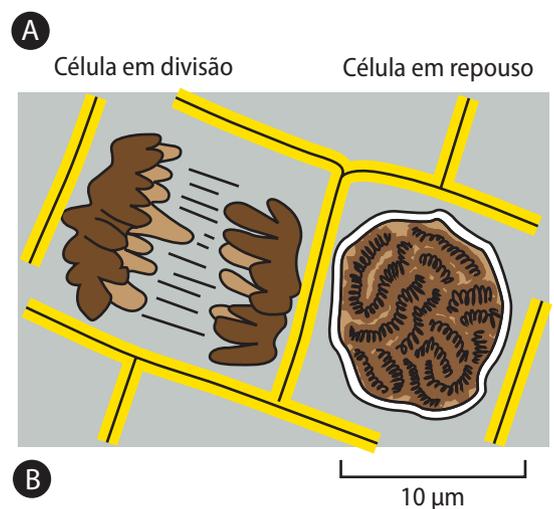
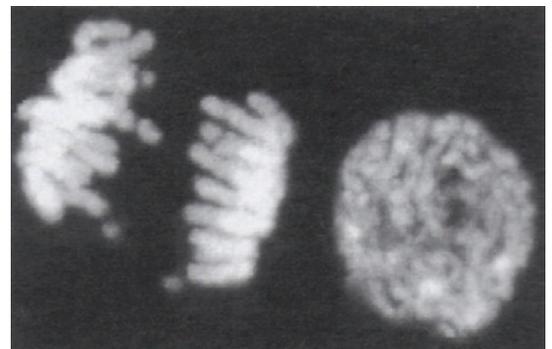
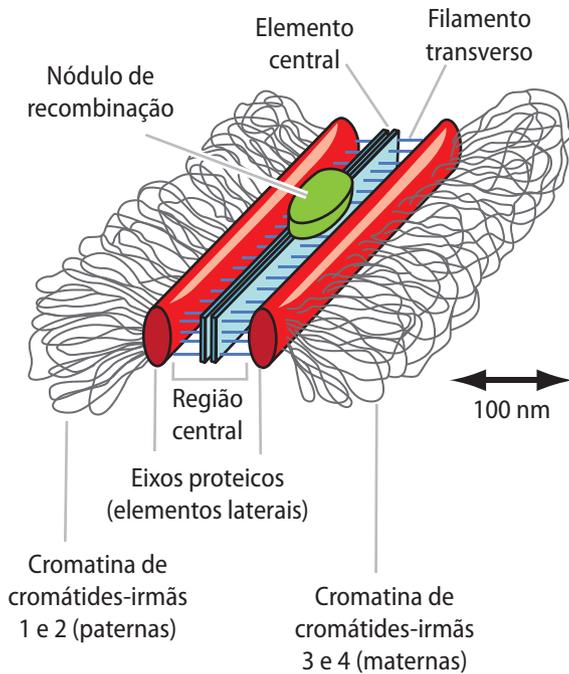


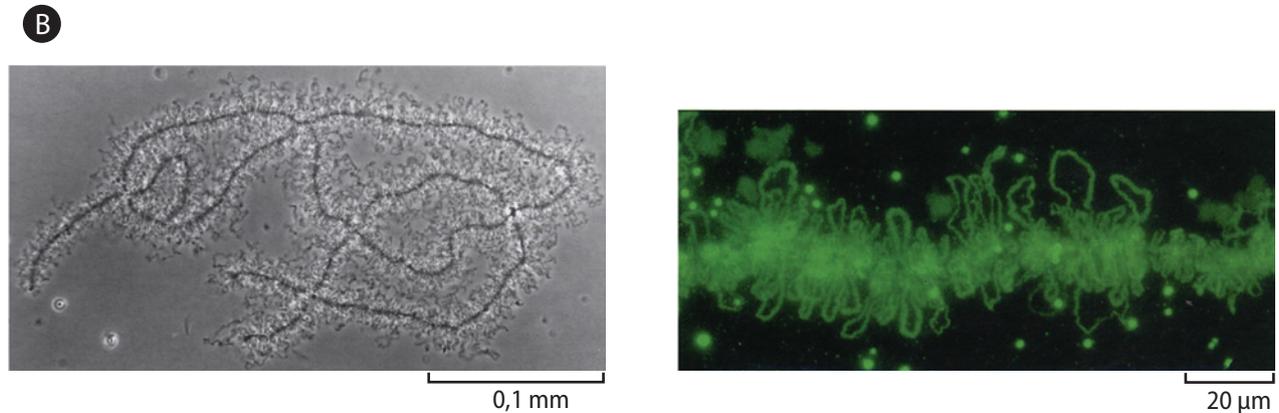
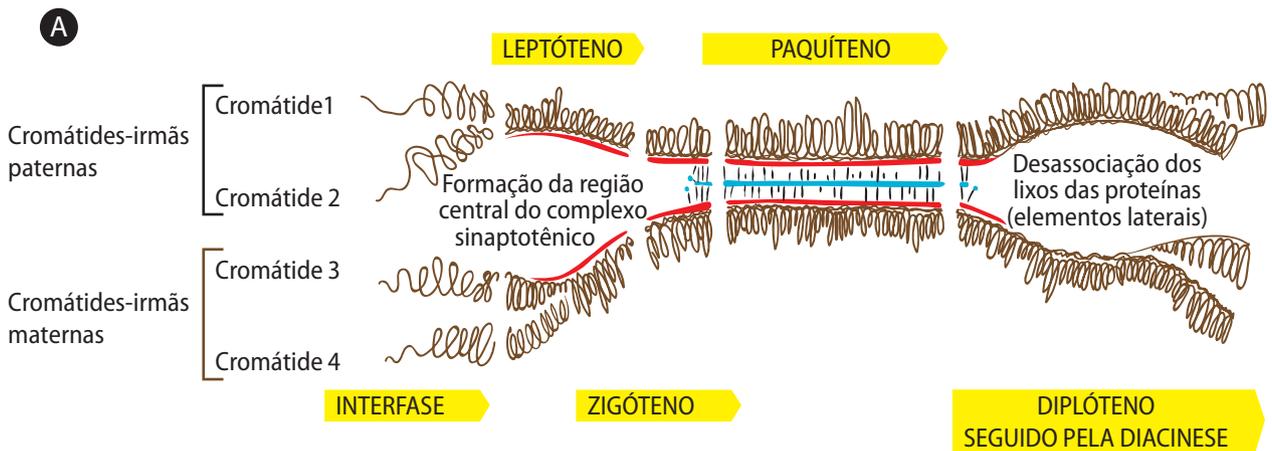
Figura 2.14 – Metáfase e interfase: fotomicrografia em a; desenho em b. Original de Peter Shaw, reproduzido e redesenhado de Alberts, figura 4.1.



formação do complexo sinaptotênico; *paquíteno*, formado pela sinapse completa; *diplóteno*, formado pela identificação do quiasmata; *diacinese*, formado pela recomposição dos núcleos celulares, ver a Figura 2.16 A e B.

Figura 2.15 (esquerda) Complexo sinaptotênico – Redenhado de Alberts, figura 20.13.

Figura 2.16 (abaixo) a, Eventos da prófase I da meiose – Redenhados de Alberts, figura 20.12; b, fotomicrografia de cromossomos plumosos. Modificada de Alberts, figura 4.36.



2.4.4 Cromossomo Plumoso

Os cromossomos plumosos foram observados, em 1882, em anfíbios, por Walther FLEMMING (1843-1905). Eles apresentam a cromatina estendida para fora do eixo central formando alças laterais, o que lhes confere o nome, onde ocorre a transcrição e outras atividades cromossômicas. Aparecem no diplóteno em várias espécies de animais, como peixes, aves, répteis, insetos e anfíbios, inclusive em ovócitos humanos. O Quadro 2.2 mostra diferentes espécies em que ocorrem cromossomos plumosos. Ocorre, ainda, em células meióticas de fungos, algas e plantas superiores. A Figura 2.17 é uma fotomicrografia de cromossomos plumosos e, podemos ver ainda a estrutura de um cromossomo plumoso.

Espécies	Estágio da meiose
<i>Acetabularia mediterranea</i> (alga verde)	Incerto
<i>Coprinus lagopus</i> (fungo)	Paquíteno a diplóteno
<i>Zea mays</i> (milho)	Diacinese na antera
<i>Loligo vulgaris</i> (lula)	Diplóteno da fêmea
<i>Drosophila hydei</i> (drosófila)	Início da prófase I a diplóteno do macho (restrito ao Y)
<i>Grillus domesticus</i> (grilo)	Paquíteno do macho e da fêmea
<i>Schistocerca paranensis</i> (gafanhoto)	Paquíteno a diplóteno do macho
<i>Echinaster sepositus</i> (estrela-do-mar)	Diplóteno da fêmea
<i>Xenopus laevis</i> (sapo-de-garra)	Diplóteno da fêmea
<i>Crocodilus niloticus</i> (crocodilo)	Diplóteno da fêmea
<i>Columba livia</i> (pombo)	Diplóteno da fêmea
<i>Macaca mulatta</i> (macaco)	Paquíteno a diplóteno do macho
<i>Homo sapiens</i> (homem)	Diplóteno da fêmea

Quadro 2.2 – Espécies em que ocorrem cromossomos plumosos. Modificado de Guerra, quadro 6.2.

Os cromossomos plumosos representam um recurso evolutivo importante, que é a amplificação da capacidade de transcrição, isto é, quando determinado gene necessita produzir um grande número de cópias de RNA, em células do tecido germinativo e, em fases específicas do ciclo reprodutivo.

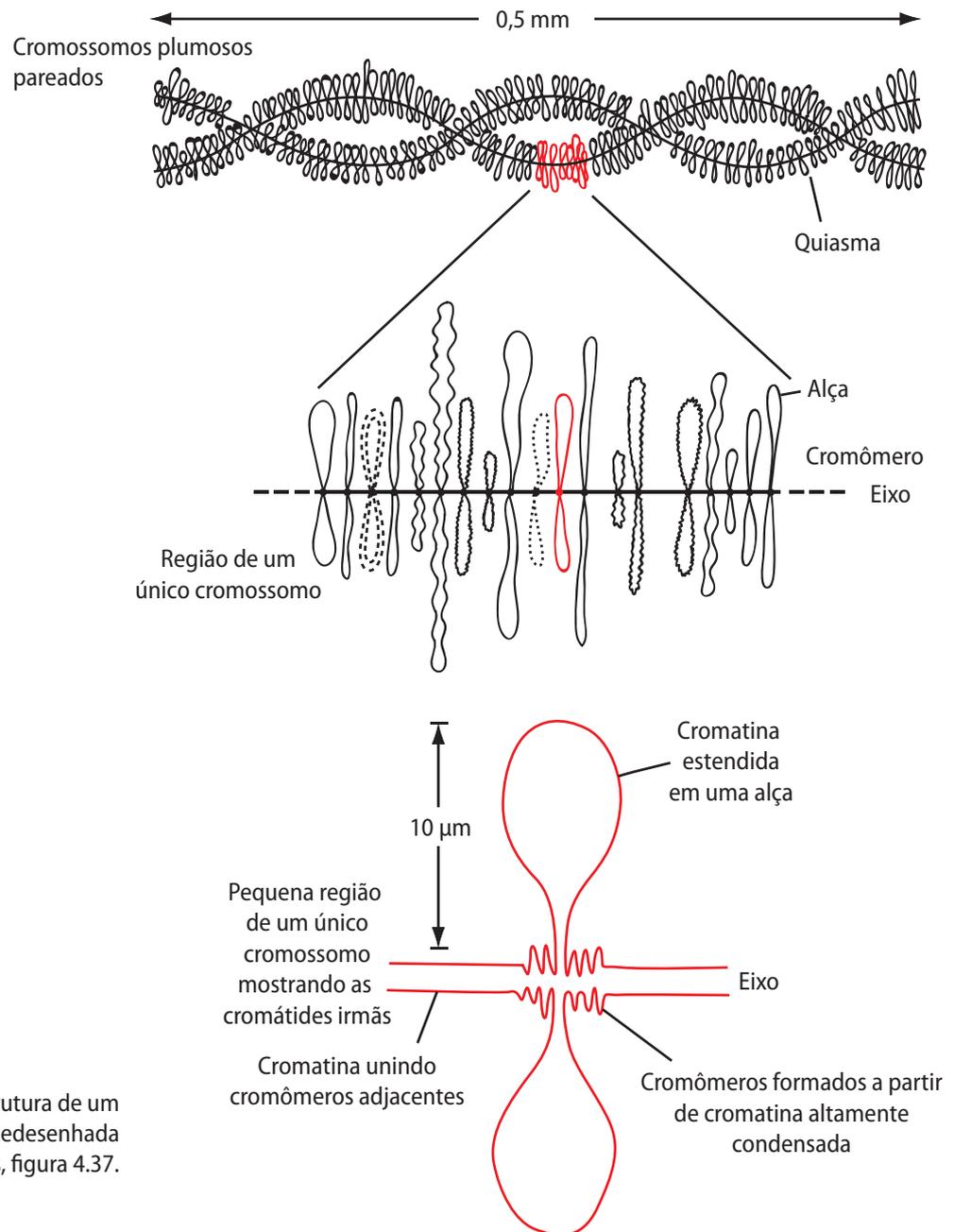


Figura 2.17 – Estrutura de um cromossomo plumoso. Redenhada de Alberts, figura 4.37.

2.4.5 Cromossomo Politênico de Glândula Salivar

Os cromossomos politênicos são os maiores cromossomos conhecidos. Foram descobertos, em 1881, por Edouard Gerard BALBIANI (1823-1899), em células de glândulas salivares de dípteros. São facilmente visualizados em glândulas salivares de larvas e alguns *dípteros*, ver a Figura 2.18.

Sobre dípteros ver:
<<http://www.icb.ufmg.br/biq/prodap/2000/diptera/dipteros.html>>.

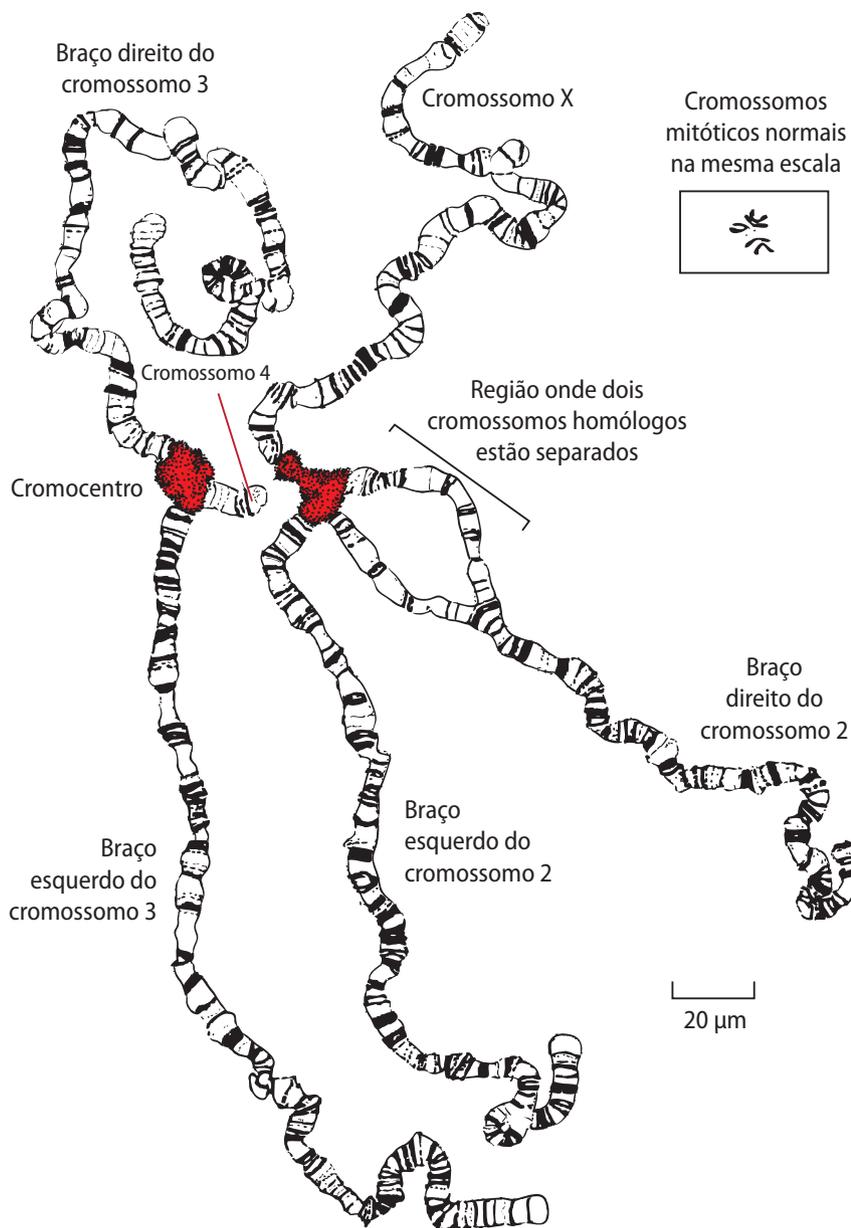


Figura 2.18 – Cromossomos politênicos. Original de T.S. Painter. J. Hered. 25:465-476, 1934. Redesenhados de Alberts, figura 4.38

Os cromossomos politênicos são produzidos pela endoreplicação. Neste processo, a molécula de DNA passa por replicações sucessivas, sem a correspondente divisão celular, multiplicando o número de cópias de genes em fases definidas do desenvolvimento ontogênico. Os cromossomos politênicos aumentam a quantidade de moléculas de DNA dentro de uma mesma célula. A politenia, através dos cromossomos politênicos, é muito estudada em

glândulas salivares de larvas *Drosophila*. Eles são facilmente visualizados, possibilitando a comparação dos pares de homólogos, permitindo aos citogeneticistas mapear vários genes em *Drosophila*, por serem facilmente obtidos, a partir células de glândulas salivares de insetos. Crodowaldo PAVAN (1919-2009) em 1952, observando os cromossomos politênicos na mosca *Rynchosciara angelae*, ver a Figura 2.19, demonstrou que, em determinados tecidos de organismos vivos, certos genes não funcionam. Até então, acreditava-se que todas as células tinham a mesma quantidade de DNA. PAVAN derrubou esse paradigma científico quando demonstrou que em alguns cromossomos o DNA se multiplica e em outros não. Pavan foi o primeiro cientista a propor o fenômeno de amplificação do DNA.

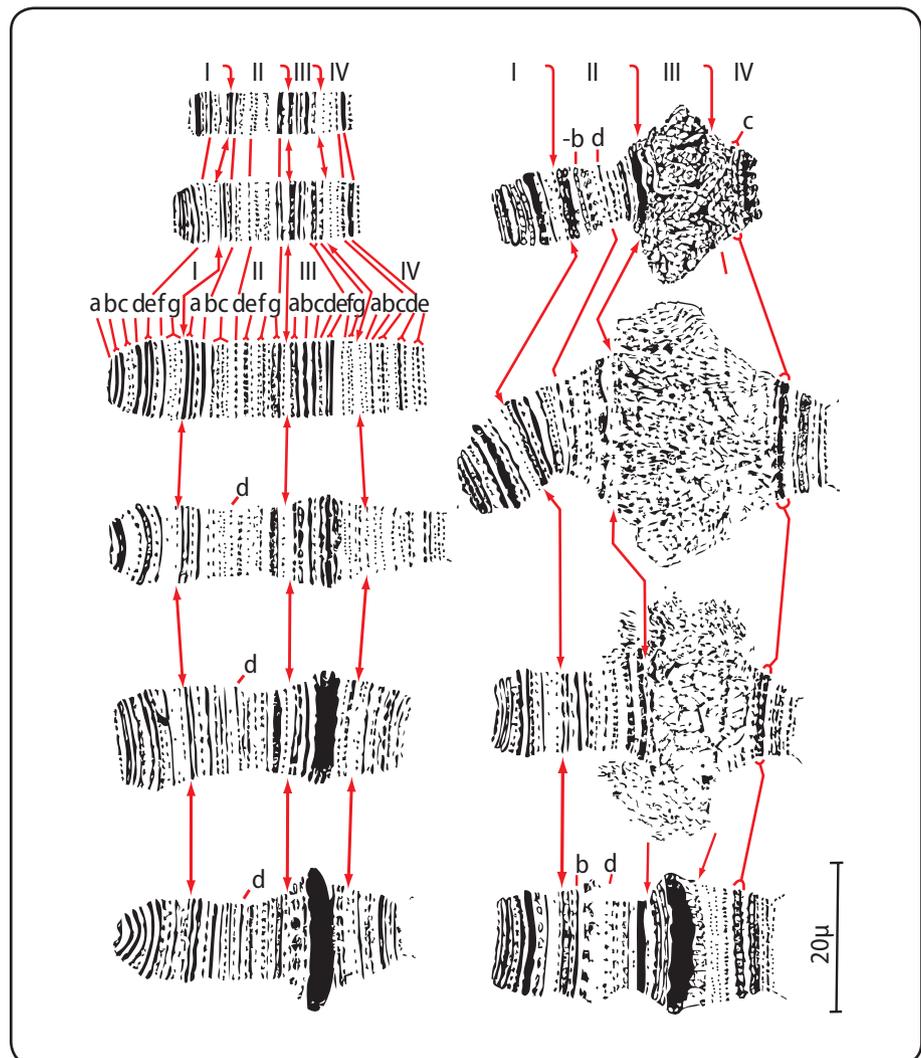


Figura 2.19 – Cromossomo politênico em *Rynchosciara*: ampliação. Redesenhado de Pavan, figura 18.

Os maiores cromossomos politênicos são observados na mosca *Rhynchosciara*. A identificação se faz pela ocorrência de bandas cromáticas e acromáticas alternadas ao longo do cromossomo.

2.4.6 Replicação, Transcrição e Tradução

Replicação é o processo pelo qual uma molécula de DNA produz outra molécula de DNA. Ela ocorre nos procariotos e eucariotos e representa a continuidade da informação genética entre uma célula e outra, que por consequência, representa a continuidade das espécies ao longo das sucessivas gerações. Nas células de procariotos, ela é a fase S do ciclo celular e ocorre no núcleo. O modelo de replicação, que ocorre na maioria dos organismos é o semiconservativo, proposto por Watson e Crick, em 1953, quando propuseram o modelo de dupla hélice para o DNA, ver a Figura 2.20.

A replicação foi descrita, em detalhes, para procariotos e eucariotos, no capítulo II de Genética Molecular do presente curso.

Transcrição é o processo pelo qual a molécula de DNA se transcreve em uma molécula de mRNA (mensageiro), através do qual transfere a informação genética, contida no DNA, ao sítio de síntese proteica. O mRNA é produto da transcrição gênica em uma fita única de bases nitrogenadas complementar a uma das fitas do DNA, na qual a timina (T) é substituída pela uracila (U). Nos eucariotos, a transcrição ocorre no núcleo e o mRNA é produzido, como você já estudou em Genética Molecular, em sequências de íntrons e éxons, de forma intercalada, quando transportado ao citoplasma sofre um processo de maturação, perdendo os segmentos íntrons, unindo os segmentos éxons que irão constituir no mRNA propriamente dito, ou maduro. O gene transcrito em um mRNA recebe a denominação de gene estrutural. Existem, ainda, RNA transportador, tRNA, RNA ribossômico, rRNA, RNA de interferência ou regulador, iRNA, ver a Figura 2.21.

A transcrição foi descrita, em detalhes, no capítulo III de Genética Molecular do presente Curso.

Tradução é o processo pelo qual o DNA produz um polipeptídeo através do mRNA e o sítio de síntese proteica. O mRNA é lido no sítio de síntese proteica, em sequências de três bases nitroge-

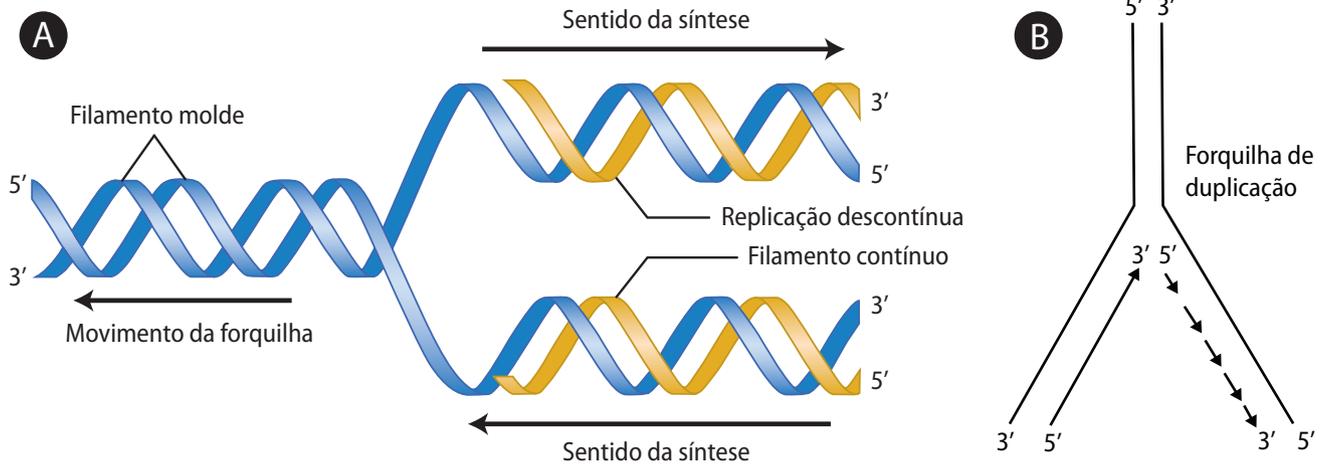


Figura 2.20 – DNA; replicação semiconservativa. Redesenhadas: (A) Griffiths, figura 7.16; (B) Azevedo, figura 6.13.

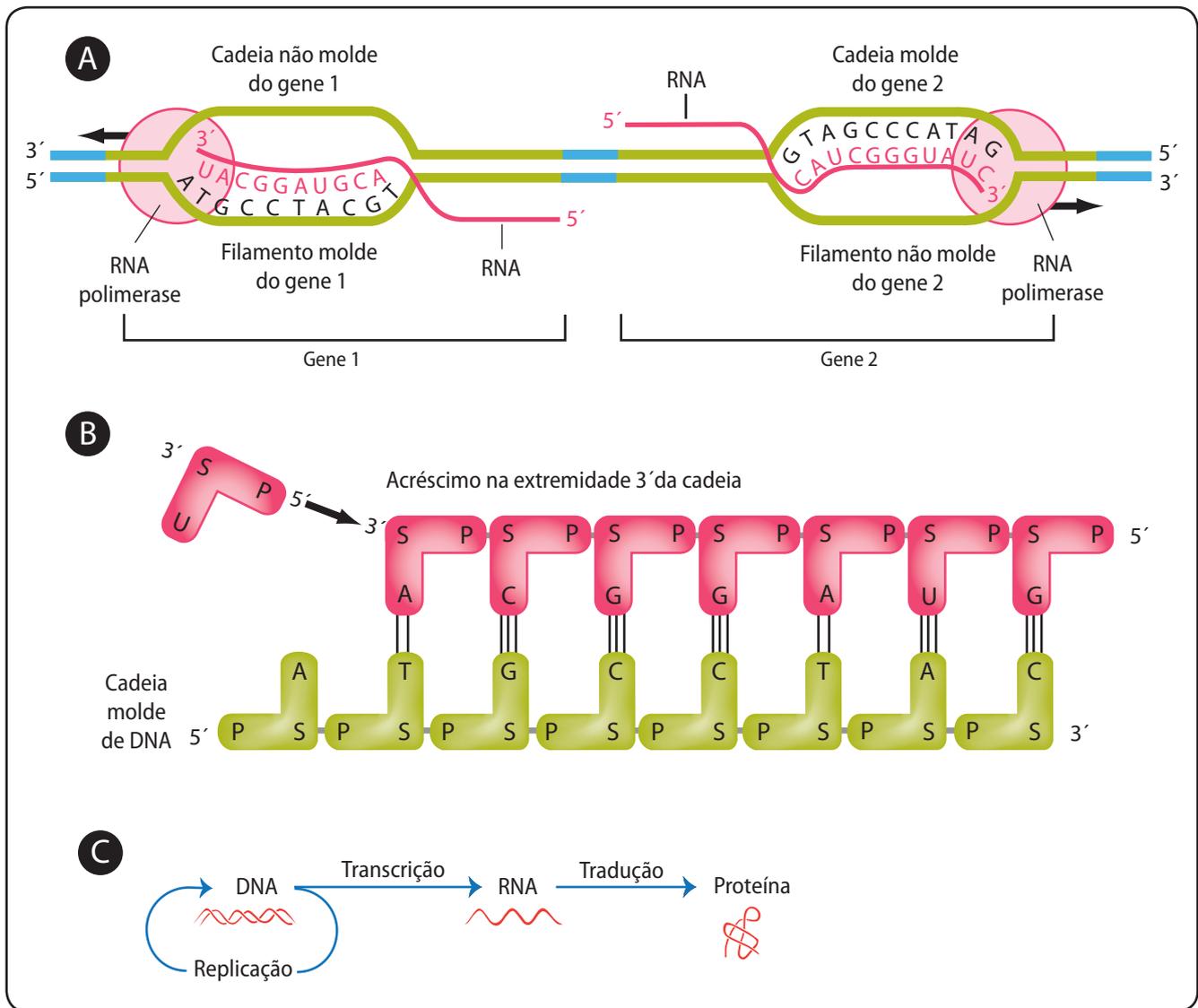


Figura 2.21 – (A-B) Transcrição. Redesenhada de Griffiths, figura 8.5; (C) Tradução. Redesenhada de Thompson.

das, formando a unidade do código genético, o códon. Sua leitura se dá por três bases complementares, o anticódon presente no tRNA quando este já está carregado com o aminoácido codificável pelo códon. O aminoácido é inserido na sequência codificado pelo DNA, formando o polipeptídeo ou proteína.

O conjunto de códons que codifica uma proteína forma o código genético. Esse é quase universal, isto é, se aplica em quase todos os organismos, no sequenciamento dos aminoácidos na proteína, ver a Figura 2.22.

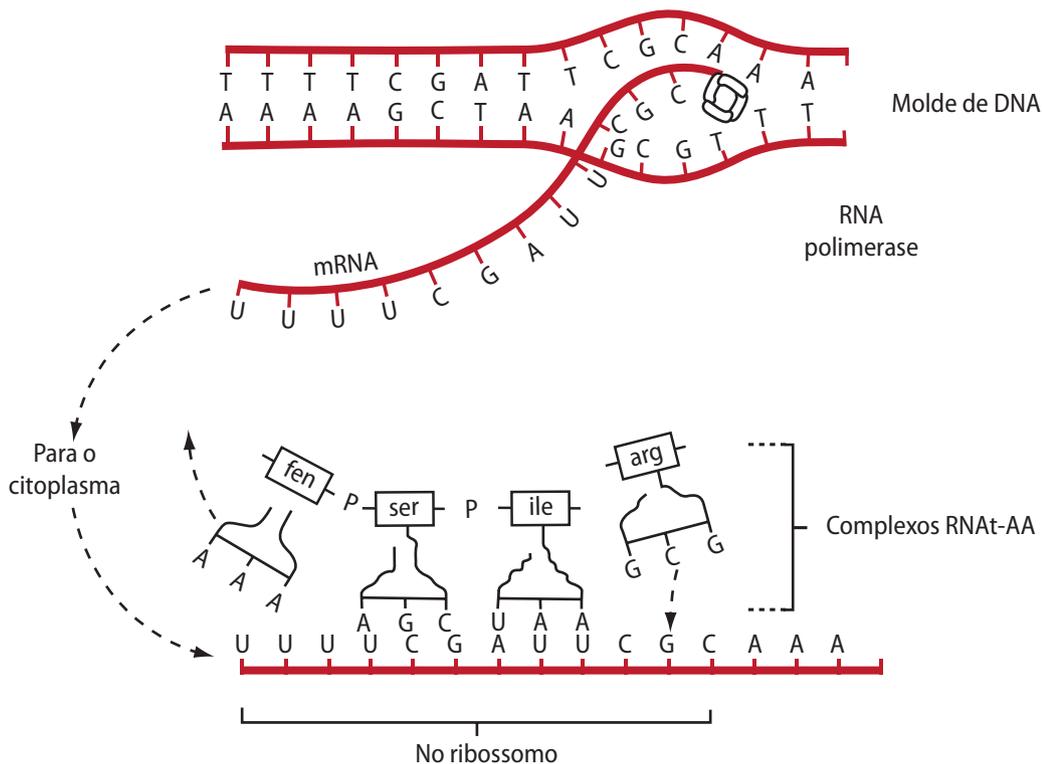


Figura 2.22 – Síntese proteica. Redesenhada de Thompson, fig 3.14.

A tradução foi descrita no capítulo III da Genética Molecular do presente Curso.

É atribuída aos processos de replicação, transcrição e tradução a denominação de dogma central da biologia. Esta denominação deve ser assumida com cautela, pois em Ciência recorrer a ideia de “dogma” é, no mínimo contraditório. É importante compreender as possibilidades que o modelo oferece, por exemplo, a estratégia evolutiva usada pelos retrovírus, ou seja, os vírus cujo material genético é RNA e não DNA. A replicação é o processo pelo qual a

molécula de DNA produz outra molécula de DNA, enquanto que a transcrição é a produção do mRNA pela por uma das fitas da molécula de DNA, e tradução é a produção de um polipeptídeo pelo encadeamento de uma sequência de aminoácidos nos ribossomos, para compreender esse processo, ver a Figura 2.21B.

2.4.7 Condensação e Função dos Cromossomos

A morfologia dos cromossomos varia de acordo com estágio do ciclo celular, mitótico ou meiótico. A condensação dos cromossomos, nos eucariotos, é variável e progressiva a partir da fase G1, atingindo o seu maior valor na metáfase de células somáticas e na metáfase meiótica de células germinativas.

A condensação está relacionada com a atividade funcional do cromossomo como mostram os cromossomos politênicos, cromossomos plumosos e na cromatina ou **corpúsculo de Barr** nos mamíferos placentários.

Sobre corpúsculo de Barr
acessar: <http://psique.unip.vilabol.uol.com.br/texto_bio2.htm>.

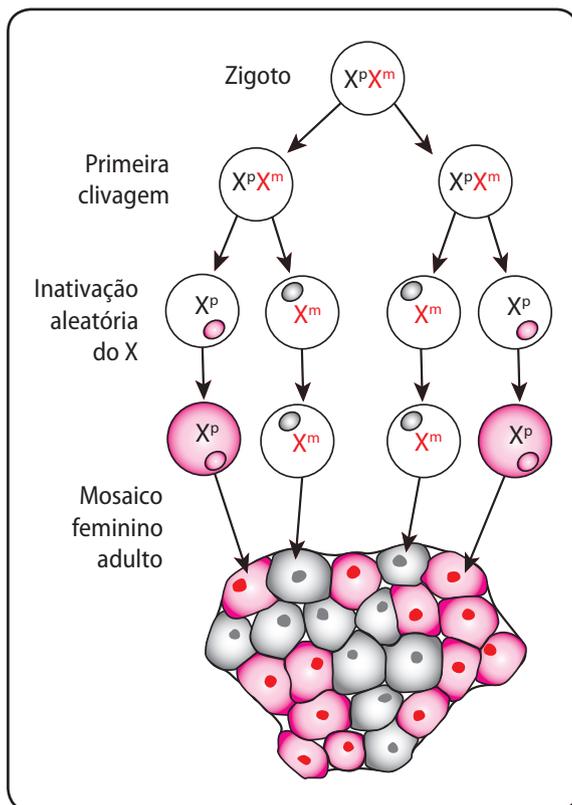


Figura 2.23 – Inativação do cromossomo X. Redesenhada de Thompson, figura 5.16.

A inativação do cromossomo X leva a formação do corpúsculo de Barr, descrito por Murray Llewellyn BARR (1908-1995) e Ewart G. BERTRAM em 1949, estudando células nervosas de gatos e outros mamíferos observaram que os núcleos corados nas células femininas apresentavam uma estrutura intensamente corada, o que não acontecia com o núcleo das células masculinas, com igual tratamento. Logo as fêmeas eram corpúsculo de Barr positivas, e os machos negativos. Estudos posteriores indicaram que o corpúsculo de Barr, conhecido, também, como cromatina sexual do X, e devido à inativação de um dos cromossomos X como mecanismo de compensação de dose. Esse mecanismo foi esclarecido pelos trabalhos de Mary Frances LYON (1925-), Lianne RUSSELL (-), Ernest BEUTLER (1928-2008) e Susumo OHNO (1928-2000), realizados de forma independente, e foi denominado de hipótese de Lyon. A inativação do cromossomo X é mostrada em mosaico na Figura 2.23.

2.4.8 Funções Cromossômicas

A distribuição de vários genes em uma estrutura única, os cromossomos, é uma estratégia evolutiva que permite move-los, simultaneamente, na divisão celular mitótica e meiótica nos eucariotos. A isso se chama sintenia, isto é, vários genes estão juntos em um mesmo cromossomo. Aos genes de um mesmo cromossomo, que na meiose segregam juntos, chama-se ligação. Esse é um conceito relativo, dependente da frequência de permutas que ocorrem entre cromátides homólogas e o segmento de genes considerados. Aos genes próximos, em um mesmo cromossomo, entre os quais não ocorre permuta, são denominados genes ligados. Eles formam os blocos de ligação, segregando como se fosse um único gene. Do ponto de vista evolutivo, estas variações têm grande significado na meiose.

No estágio de pareamento meiótico dos cromossomos homólogos pode ocorrer *crossing-over*, permuta ou sobrecruzamento. Este evento envolve a troca de segmentos entre cromátides homólogas, introduzindo variabilidade genética através da reprodução sexuada, pela produção de descendentes recombinantes, diferentes das configurações genéticas dos pais. A Figura 2.24 mostra várias possibilidades de permuta.

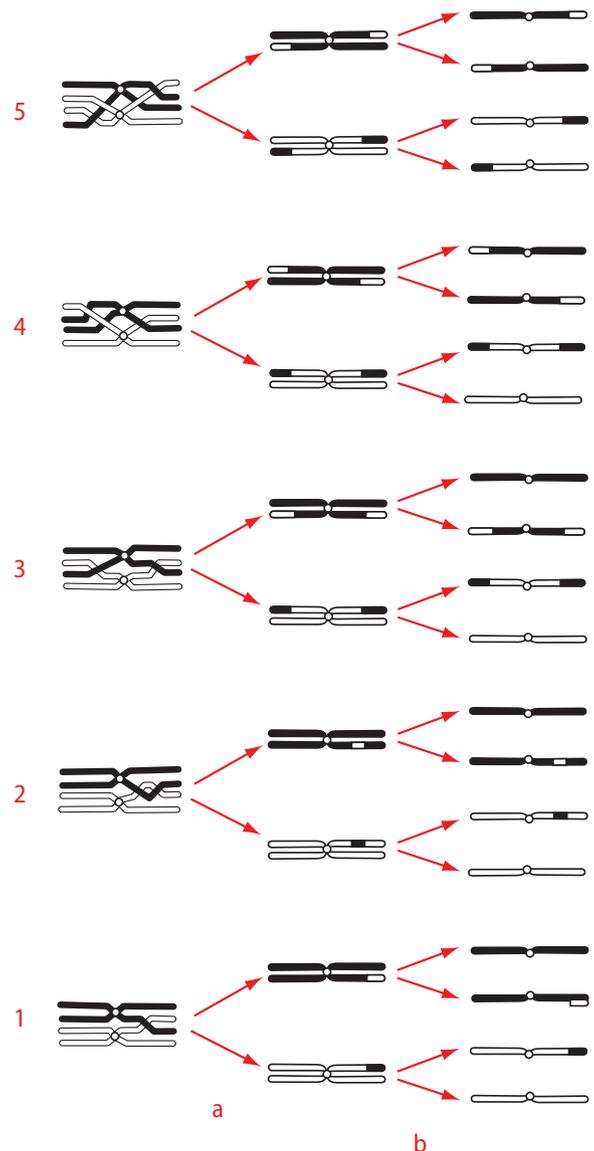


Figura 2.24 – Permuta. Redesenhada de Beigelman, figura 5.7.

2.4.9 Sinapse

A sinapse é caracterizada pelo efetivo pareamento dos cromossomos homólogos na meiose. O pareamento ocorre entre as cromátides homólogas não irmãs. É um fenômeno observável ao microscópio ótico, recebe o nome de complexo sinaptotênico. A sinapse permite a troca de segmentos entre os cromossomos homólogos. Ela é uma importante fonte de variabilidade genética, permitindo o aparecimento, nos descendentes, de tipos recombinantes, isto é, portadores de informação genética nova, não presente nos tipos parentais.

2.4.10 Permutação

A permutação é a troca de segmentos de cromátides não irmãs de cromossomos homólogos, durante a meiose, alterando a configuração dos blocos de ligação e produzindo tipos recombinantes diferentes das configurações paternas. Nem todas as espécies possuem esse mecanismo de recombinação, e mesmo dentro de uma espécie os diferentes gêneros ou mesmo partes cromossômicas fogem da recombinação.

As permutações possibilitam a construção de mapas genéticos, isto é, medir as distâncias relativas entre genes ligados, medidos pela frequência de fenótipos recombinantes entre os descendentes.

2.4.11 Segregação

Na mitose e na meiose os cromossomos de origem paterna e materna distribuem-se, ao acaso, nas células descendentes. Esse processo é conhecido como segregação cromossômica na divisão celular. Este processo permite diferentes configurações genotípicas entre os descendentes de um mesmo casal, o conceito pode ser estendido a cromossomos, gametas, genes, fenótipos e genótipos, dependendo da abordagem que se faz.

2.4.12 O Significado da Ligação

Dois genes muito próximos entre si, em um mesmo cromossomo, seguem juntos em um mesmo gameta ao final da meiose.

A probabilidade de dois genes, presentes em um mesmo cromossomo, permanecerem juntos durante a meiose é dependente da distância física que os separa. Quanto maior for distância, maior será a probabilidade deles se separarem na meiose. Se dois genes estiverem, no mesmo cromossomo, muito próximos, não ocorrerá permutação entre eles, conseqüentemente, permanecerão juntos e segregarão como se fosse um único gene. A este fenômeno dá-se a denominação de genes ligados. Na espécie humana existem 24 grupos de ligação, correspondentes aos 24 cromossomos. Existem 22 grupos de ligação dos cromossomos autossômicos e dois grupos de ligação correspondentes aos dois cromossomos sexuais.

Grupo de ligação é diferente do conceito de genes ligados. Genes ligados estão sempre no mesmo grupo de ligação. A recíproca poderá não ser verdadeira, dois genes podem estar no mesmo grupo de ligação a uma grande distância, que se comportarão, na meiose, como se estivesse em grupos de ligação diferentes. A análise da frequência de recombinação entre genes permite a construção de mapas genéticos. A unidade de distância entre dois genes é o centimorgan, cM, que corresponde a 1% de probabilidade de dois genes se separarem por um evento de recombinação, na meiose. Um grupo de ligação pode apresentar mais de 100 cM, indicando a ocorrência de permutas duplas. Genes ligados são genes próximos que segregam como uma unidade. Uma outra maneira de construir mapa genético é medir a co-herdabilidade de marcadores de DNA, a Figura 2.25 compara as duas metodologias de construção de mapas genéticos.

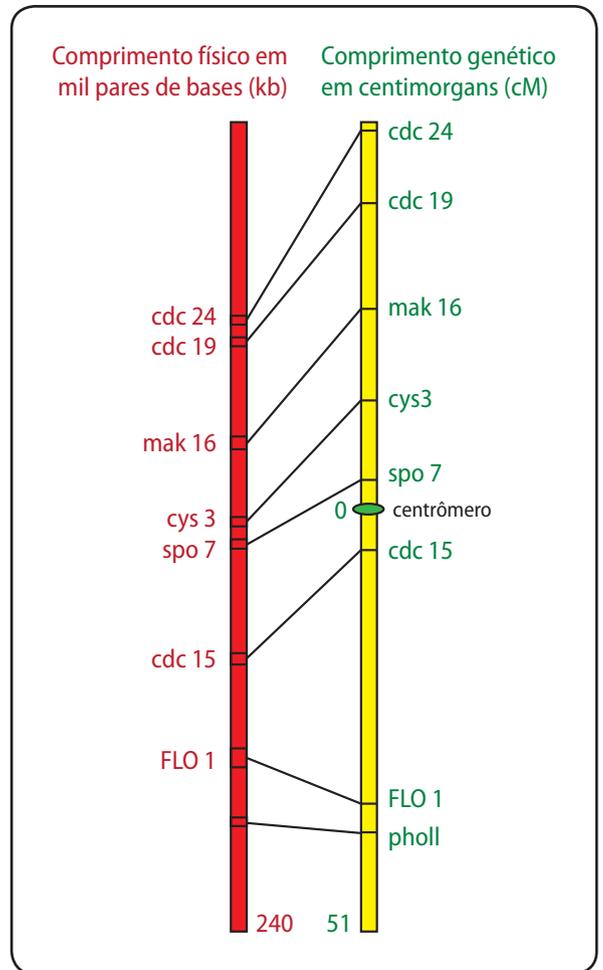


Figura 2.25 – Mapas: físico e genético comparados. Redesenhados de Alberts, figura 20.14.

2.4.13 Compensação de Dose

A quantidade de produto gênico tem uma relação direta com o número de genes autossômicos responsáveis pela formação do produto. Isso não se aplica aos cromossomos sexuais do sexo homogamético. O que se observa é que o sexo homogamético, isto é, aquele em que os cromossomos sexuais são iguais, produz a mesma quantidade de produto que é produzida no sexo heterogamético, isto é, aquele em que os cromossomos sexuais são diferentes. A esse processo chama-se compensação de dose. No caso da espécie humana, a compensação de dose é feita pela inativação do cromossomo X, que aparece nas células interfásicas na forma de cromatina X, ou cromatina de Barr, ou seja, pela inativação de um dos cromossomos X na mulher, ver a Figura 2.26.

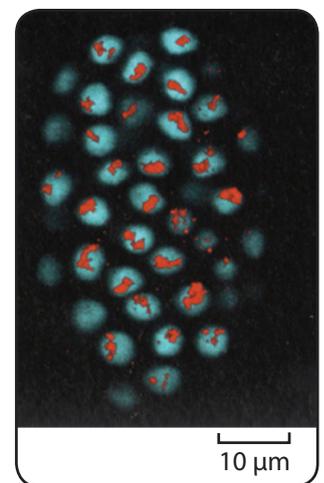


Figura 2.26 – Cromatina de Barr. Original de H.e. Dawes et al., Science 284:1800-1804, 1999.

2.4.14 Cromatina

O empacotamento do DNA em cromossomo estabelece algumas propriedades que se tornaram fundamentais na investigação científica. Uma delas é sua afinidade por corantes específicos e vem desta afinidade o termo cromatina, do grego *chroma*, nome a que se dá ao complexo DNA e proteínas. A unidade básica da cromatina é nucleossomo, constituído de DNA que envolve em duas voltas o octâmero de histonas. Octâmero é constituído de duas subunidades de quatro histonas, cada uma com quatro histonas. Em núcleos interfásicos distinguem-se dois tipos de cromatina: heterocromatina e eucromatina, ver a Figura 2.27. A diferença entre eucromatina e heterocromatina é o reflexo no grau de condensação do DNA no cromossomo, e a consequente afinidade por corantes.

Eucromatina

Eucromatina representa regiões cromossômicas que coram normalmente, na qual se encontram genes normalmente funcionantes. A Figura 2.28 mostra um conjunto cromossômico, a Figura 2.29 mostra um único cromossomo, ambas destacam, as regiões eucromáticas e heterocromáticas.

Heterocromatina

Heterocromatina é a região densamente corada do cromossomo devido a grande condensação de DNA. Em células típicas de mamíferos, a heterocromatina representa, aproximadamente, 10% do genoma, e está concentrada em muitas regiões dos cromossomos, incluindo centrômeros e telômeros.

A maior parte do DNA da heterocromatina não contém genes. Ela é responsável pelo funcionamento adequado de telômeros e centrômeros e há diferentes tipos de cromatinas compactas com funções e características diferentes.

Os cromossomos são mosaicos de formas distintas de cromatina. A heterocromatina pode se espalhar em uma grande região, e contrair, diminuindo sua frequência. Esta variação é responsável pelo efeito variegado de posição. Ela protege a extremidade do

cromossomo, evitando que ela seja reconhecida como região de quebra, além de regular o comprimento dos telômeros e auxiliar no pareamento dos cromossomos na mitose.

A heterocromatina presente no entorno do centrômero, é denominada heterocromatina centromérica.

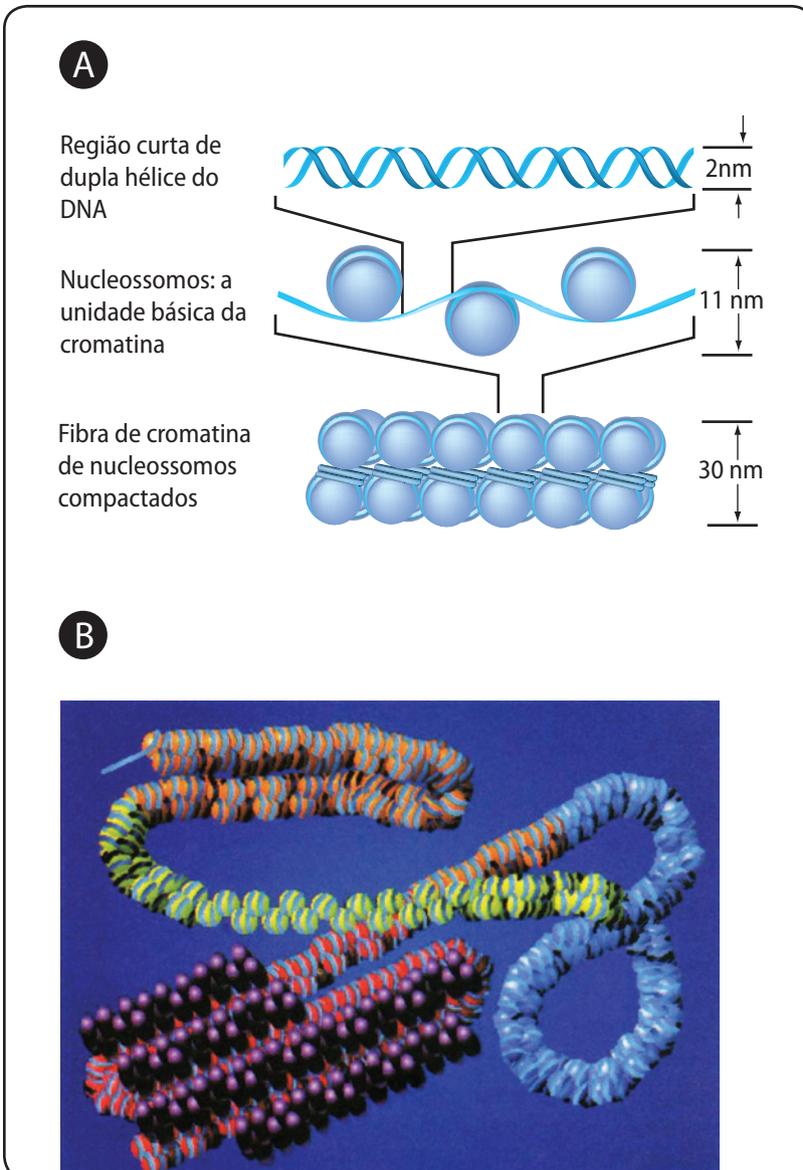


Figura 2.27 – Cromatina: estrutura. Original de P.J. Horn e C.L. Peterson. Science 297:1827, 2002. Redesenhadas de Griffiths, figura 10.29.

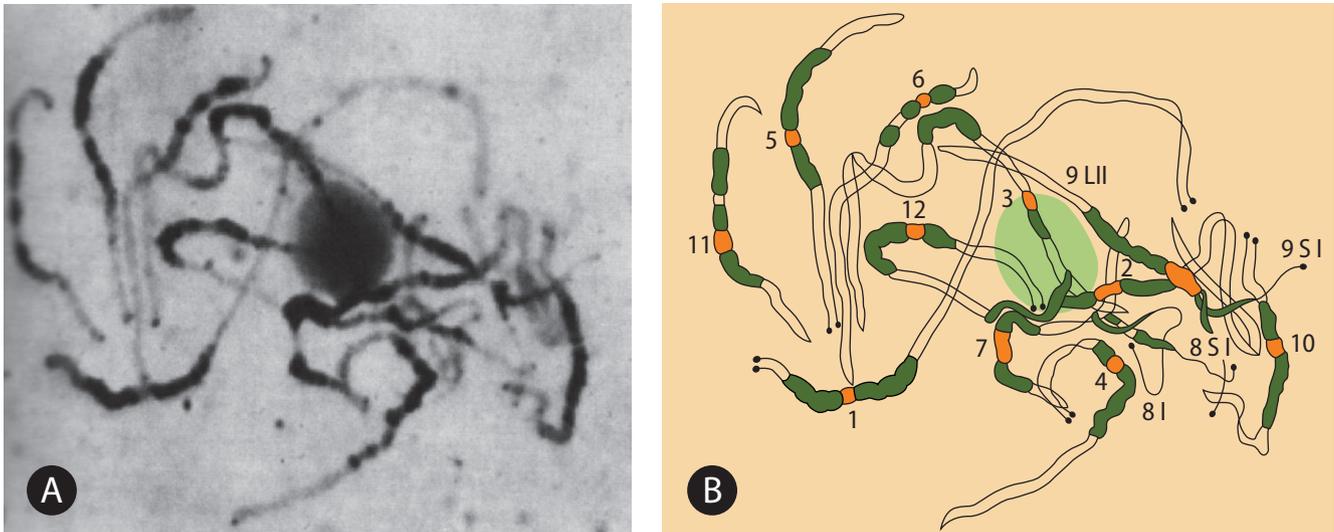


Figura 2.28 – Cromatina: eucromatina e heterocromatina. Original de C.M. Rick, Scientific Amerin, Inc. Redesenhadas de Griffiths, figura 4.14.

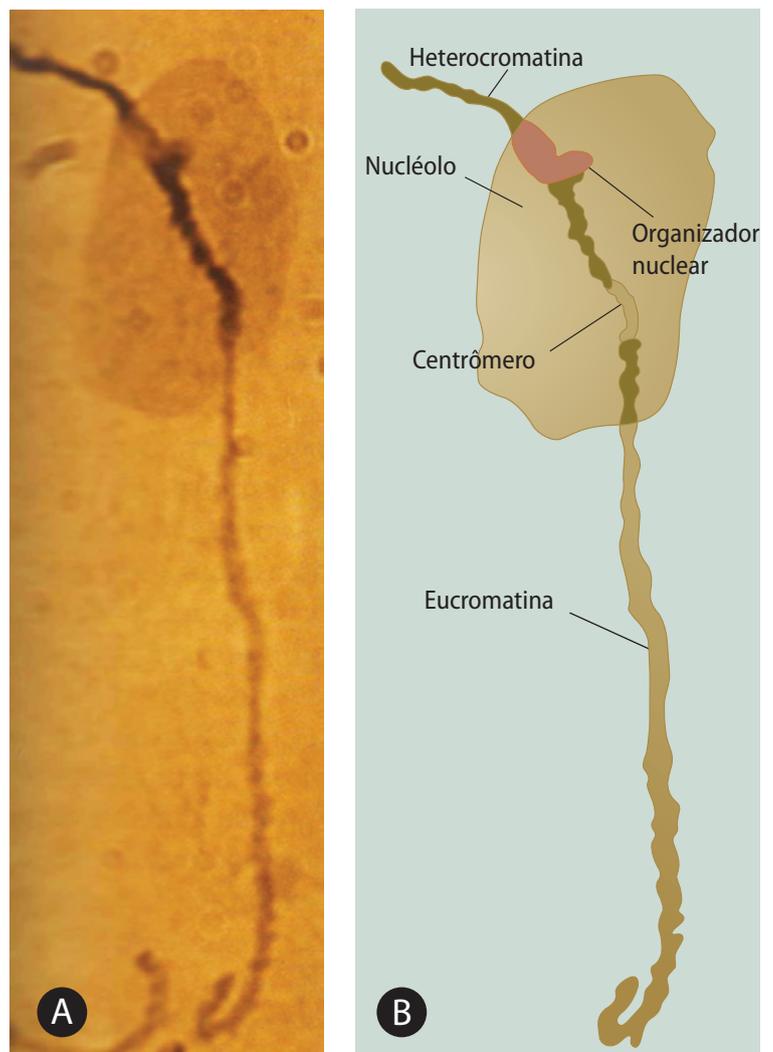


Figura 2.29 – Cromatina: eucromatina, heterocromatina e Nucléolo. Original de P. Moens e L. Butler, Can. J. Genet. Cytol. 5:364-370, 1963. Redesenhados de Griffiths, figura 3.15.

Resumo

Foi feita, neste capítulo, uma descrição dos cromossomos dos procariotos e eucariotos. Foram discutidos: componentes químicos, cromossomos mitóticos, cromossomos meióticos profásicos, cromossomos plumosos, cromossomos politênicos em glândulas salivares de insetos. Demonstrou-se como é produzida a variabilidade genética através da permuta, recombinação e segregação na gametogênese. Descreveu-se compensação, inativação cromossômica, compensação de dose e cromatina.

Referências

ALBERTS, Bruce; JOHNSON, Alexander; LEWIS, Julian; RAFF, Martin; ROBERTS, Keith; WALTER, Peter. **Célula**. Porto Alegre: Artmed, 2007.

ARIAS, Gerardo. **Em 1953 foi descoberta a estrutura do DNA**. Disponível em: <http://www.cnpt.embrapa.br/biblio/do/p_do44.pdf>. Acesso em: 19 jan. 09.

AZEVEDO, João Lúcio. **Genética de Microorganismos**. Goiânia: Editora da UFG, 1998.

BEIGUELMAN, Bernardo. **Citogenética Humana**. Guanabara, 1986.

GRIFFITHS, Anthony J. F.; WESSLER, Susan R.; LEWONTIN, Richard C.; GELBART, William M.; SUZUKI, David T.; MILLER, Jeffrey H. **Introdução à Genética**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

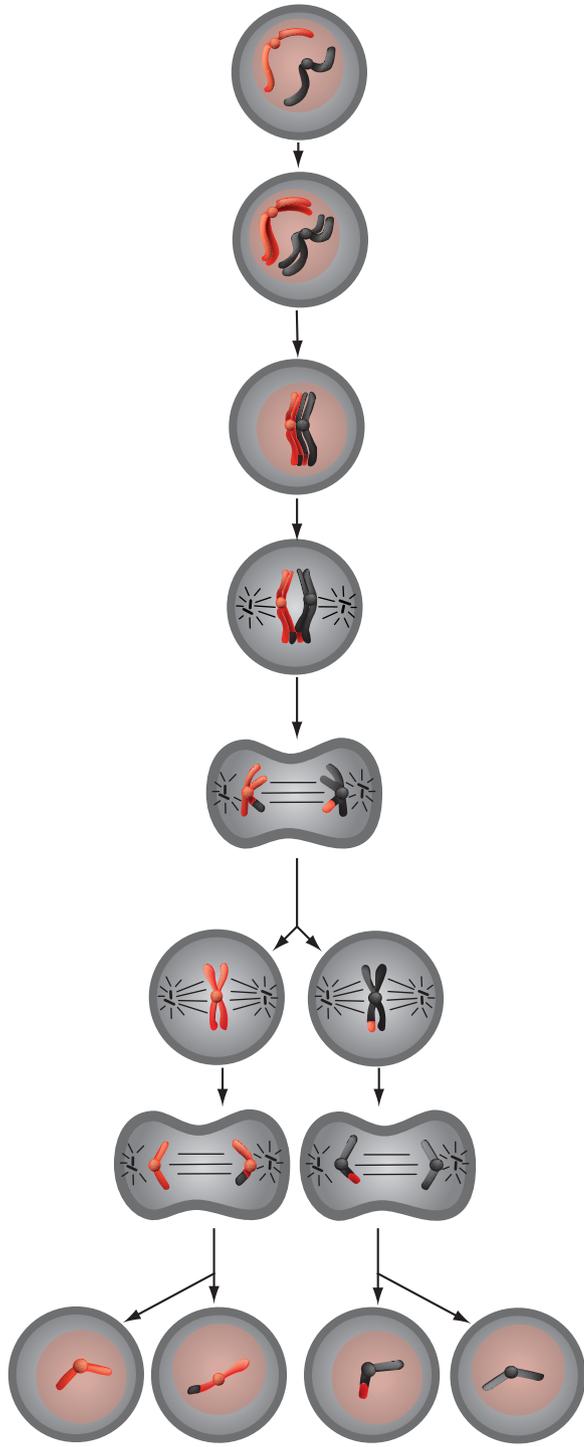
GUERRA, M. (Org.). **FISH - Conceitos e aplicações na citogenética**. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 2004.

NUSSBAUM, Robert L., MCINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F. **Thompson e Thompson: Genética Médica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

KASAHARA, S. **Práticas de citogenética**. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 2003. v. 1. [Série Cadernos].

SWANSON, Carl Pontius; MERZ, Timothy; YOUNG, William J. **Citogenética**. São Paulo: USP, 1969.

CAPÍTULO 3



Transmissão e Continuidade

Você estudará em detalhe os principais eventos da mitose, da meiose, da gametogênese e da transmissão da informação genética, aproveitando para tanto os processos de divisão celular: Mitose e Meiose.

“Depois de mais ou menos um bilhão de anos de vida exclusivamente bacteriana na Terra, o evento que talvez seja o mais importante da história da vida ocorreu: o surgimento dos eucariontes. Estes diferem marcadamente dos procariontes pelo fato de possuírem um núcleo envolvido em uma membrana e que contém cromossomos individuais. O surgimento do primeiro eucarionte foi um passo evolutivo importante.” (MAYR, 2009).

Os processos de divisão celular levam à formação de duas células, geneticamente equivalentes, na mitose, e uma variedade de gametas e esporos, na meiose. A mitose mantém a estabilidade e continuidade genética. Enquanto a meiose em relação à continuidade genética oferece a oportunidade de variação pela ocorrência da sinapse, da permutação e da segregação, pela ocorrência de segregação aleatória dos cromossomos homólogos e de recombinação.

Os cromossomos são agrupados em telocêntricos, acrocêntricos, submetacêntricos e metacêntricos, ver a Figura 2.13 (cap 2)

Os cromossomos permitem na reprodução sexuada a manutenção da espécie e, simultaneamente, a introdução da variabilidade na descendência. A divisão da célula somática, mitose, é a base da continuidade genética no indivíduo. A meiose garante a estabilidade genética intra-específica. Os dois processos contribuem para a transmissão e continuidade das características herdadas.

Embora seja uma discussão longa, podemos definir espécie como sendo um conjunto natural de indivíduos capazes de inter cruzarem entre si e produzirem descendentes igualmente férteis. Assim definida, a espécie garante a continuidade hereditária, a livre distribuição gênica em uma população panmítica na qual os cruzamentos ocorrem ao acaso, isto é os parceiros sexuais não se escolhem. A manutenção da vida depende da capacidade das células em armazenar e traduzir a informação genética necessária à manutenção do organismo vivo e, da espécie. A informação genética é passada de uma célula às suas células descendentes na divisão celular e, na reprodução. As instruções genéticas são contidas em unidades, os **genes**, que representam o indivíduo e a espécie a qual pertence.

3.1 Mitose

A divisão das células somáticas, a mitose, resulta na preservação do número cromossômico. Ocorrem variações acidentais ou em baixa frequência. Em organismos pluricelulares o crescimento e o desenvolvimento são dependentes da produção contínua de células geneticamente semelhantes. A mitose é o processo de divisão celular que, partindo de célula somática diploide formam-se duas novas células igualmente diploides e, geneticamente equivalentes, se não iguais. Ao final de uma mitose, inicia uma nova série de eventos que levarão a célula a uma nova mitose, que é a formação de duas novas células igualmente diploides, ao que se chama ciclo celular, formado pelos estágios de mitose ou M, síntese de DNA ou S, e intervalos G, ver a Figura 3.1.

Os estágios do ciclo da divisão celular são comuns na maioria dos organismos. Suas partes básicas são a interfase e a mitose. Na fase S ocorre a replicação do DNA. Assim na metáfase cada cromossomo tem duas cromátides irmãs e, cada cromátide uma molécula de DNA. A mitose leva a formação de duas células descendentes, as quais mantêm o número de cromossomos, partindo de uma única célula. As fases convencionais da mitose são:

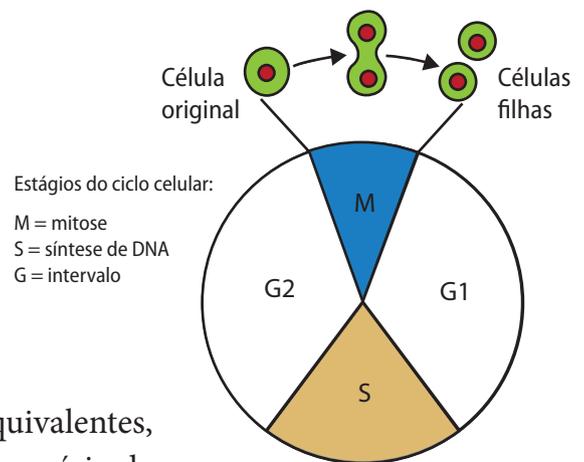


Figura 3.1 – Ciclo Celular: fases. Redesenhado de Griffiths, figura 3.23.

- a) **prófase** – as cromátides irmãs tornam-se visíveis, e os cromossomos se espessam;
- b) **metáfase** – os pares de cromátides de alinham no plano equatorial da célula; anáfase – as cromátides irmãs são levadas para pólos opostos da célula por microtúbulos que se ligam ao centrômero. É o estágio da mitose, no qual os cromossomos estão fortemente ligados ao fuso mitótico no seu equador, mas ainda não estão separados na direção dos pólos opostos;
- c) **telófase** – as cromátides chegam aos pólos completando o processo, ver a Figura 3.2. O primeiro evento é o aumento de tamanho da célula, seguido da divisão dos centríolos, replicação do DNA, síntese da histona. Células humanas em cultura gastam um tempo significativo para cumprir o percurso do ciclo celular. E o tempo gasto da prófase à telófase é, proporcionalmente a este, insignificante.

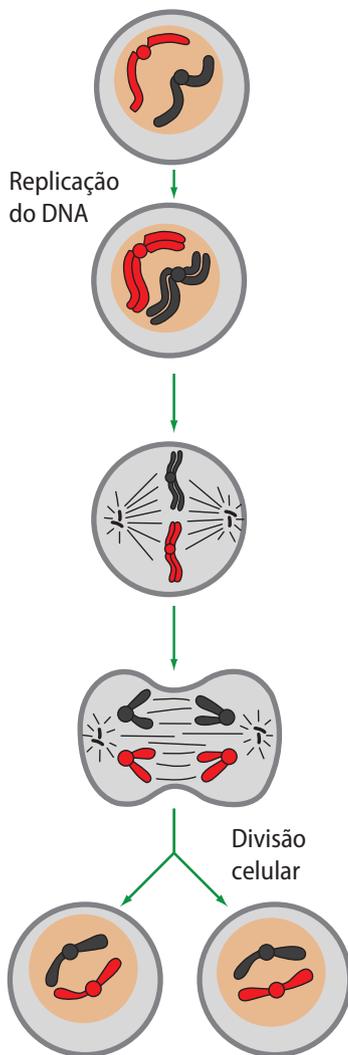


Figura 3.2 – Mitose: fases. Redesenhada de Griffiths, figura 3.24.

Dentro do ciclo celular, a interfase é caracterizada pelos períodos G1, S e G2 seguidos da divisão. Os períodos G1 e G2 delimitam o período S, sendo este a replicação do DNA e centríolo.

O aumento relativo do tamanho da célula pode ser relacionado com o aumento de conteúdo celular representado pela replicação do DNA com a duplicação da quantidade de nucleotídeos, síntese de novas proteínas e a consequente inclusão de novos aminoácidos, que serão utilizadas nos processos de divisão e, a consequente formação das duas células subsequentes, que representam o dobro do volume da célula que entrou em divisão. A duração do ciclo celular, nos eucariotos, deve ser relacionada com a espécie considerada, estágio de desenvolvimento, tipo de tecido e órgão.

O fuso mitótico ou fuso acromático é constituído por um conjunto de fibras que promove a separação dos centríolos e dos cromossomos. Parte destas fibras se liga ao centríolo já dividido e estacionado em um único ponto da célula, afastando um do outro, posicionando-os nos respectivos pólos celulares. A outra parte das fibras ligam os cromossomos, em metáfase na posição equatorial da célula, arrastando cada cromátide ao respectivo pólo, promovendo a divisão do centrômero. Os fusos surgem no início da prófase, mas só se ligam aos cromossomos no final da mesma com o

desaparecimento da membrana nuclear, e a metáfase se caracteriza pelo posicionamento dos cromossomos na placa equatorial na metáfase com o desaparecimento da membrana nuclear. O fuso mitótico se liga a região centromérica dos cromossomos em posições opostas, e equidistantes entre os pólos.

O centrômero se divide e cada uma das cromátides irmãs movem-se de forma oposta em direção aos pólos correspondentes na anáfase. Com a telófase a membrana nuclear se recompõe e os cromossomos se distendem, os nucléolos aparecem em seguida a citocinese que define o surgimento duas células novas que passam a ocupar o espaço e as funções da célula precedente, restabelecendo a continuidade genética no interior do organismo.

3.2 Meiose e Gametogênese

Meiose é o processo de divisão que forma células haploides a partir de células diploides: esta relação é mostrada na Figura 3.3. São duas divisões nucleares sucessivas, produzindo gametas nos animais e esporos sexuais nas plantas e fungos. Gameta e esporo representam a fase haploide do ciclo de vida nos organismos de reprodução sexuada. A meiose ocorre nas células germinativas e promove a fecundação, recuperando a fase diploide da espécie em duas divisões celulares consecutivas.

O núcleo da célula tem o número de cromossomos, que complementado pelo tamanho, posição do centrômero, e constrições secundárias, são característicos da espécie eucariótica. A fertilização em organismos de reprodução sexuada se faz pela fusão dos núcleos dos gametas masculinos, originados no pai, e femininos, na mãe. Foi demonstrado por Van Beneden, entre 1883-1884, que o número de cromossomos, na fertilização, é o mesmo vindo de cada gameta, isto é um conjunto haploide, reconstituindo o número diploide da espécie. Weismann, em 1887, formulou a hipótese de redução no número de cromossomos nas células germinativas de animais e plantas separavam em dois grupos haploides. O processo de meiose tem duas divisões celulares e, um único momento de replicação do DNA, antes da primeira divisão. Na primeira

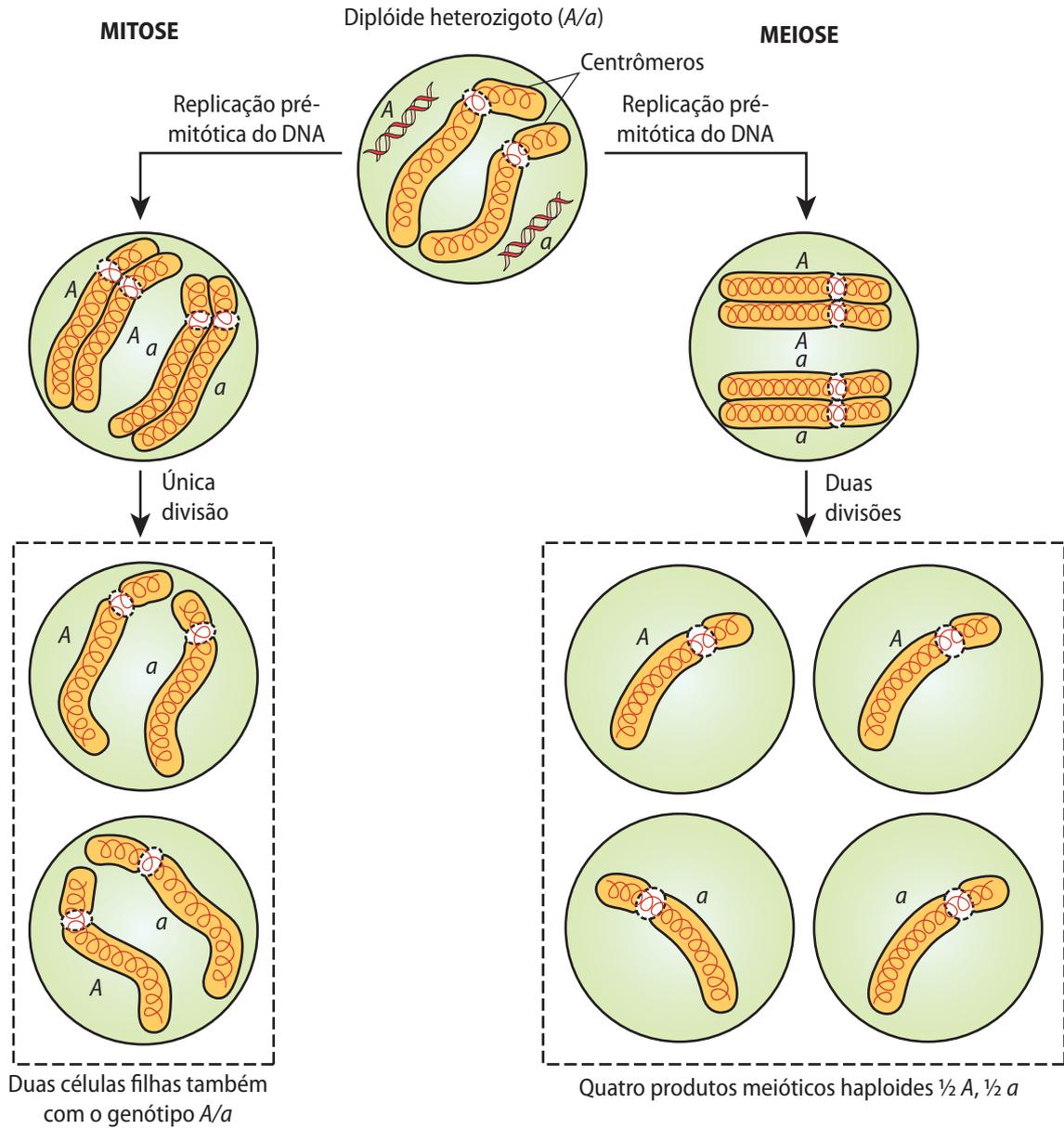


Figura 3.3 – Mitose e Meiose: comparação das seqüências. Redesenhadas de Griffiths, fig. 3.1.

divisão, os cromossomos homólogos se separam, na segunda divisão as cromátides irmãs se separam, produzindo quatro células haploides, ou gametas.

Em animais, a meiose ocorre antes da fertilização formando espermatozoide e óvulo. A união destes, na fertilização, forma o zigoto diploide que através da clivagem, desenvolvimento e diferenciação formando o corpo característica de cada espécie, ver a Figura 3.4.

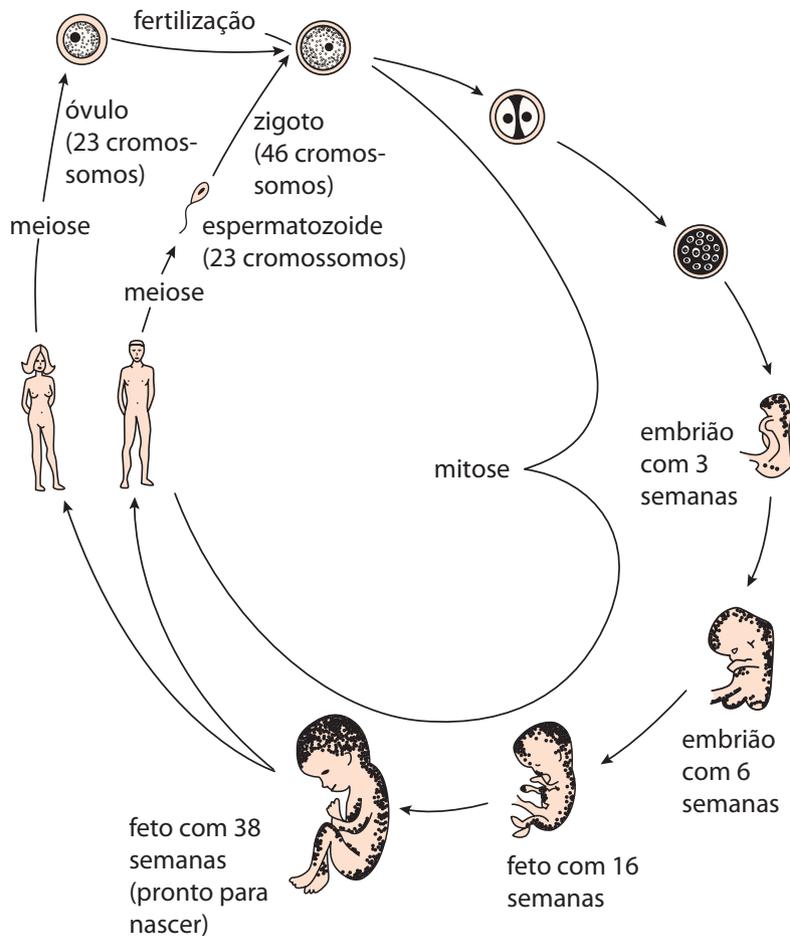


Figura 3.4 – Ciclo reprodutivo humano. Original de Lima, 1984. Redesenhado de Borges-Osório, fig. 3.11.

Nas plantas, o tempo entre a meiose e a fertilização varia de forma significativa dependendo da espécie.

Em algumas plantas, certas algas e fungos o tempo entre a meiose e a fertilização varia de forma significativa dependendo da espécie. a meiose ocorre após a fertilização, o resultado são os esporos haploides.

Didaticamente, a meiose é dividida em fases. A replicação ocorre na interfase pré-meiótica I e a prófase tem cinco estágios, ver a Figura 3.5.

Na reprodução sexuada, células diploides formam uma geração de células haploides, seguida por gerações de células diploides. Durante a meiose, os cromossomos homólogos trocam segmentos de DNA por permuta, formando novas combinações gênicas que se expressarão nos indivíduos descendentes por *recombinação genética*, ver a Figura 3.6.

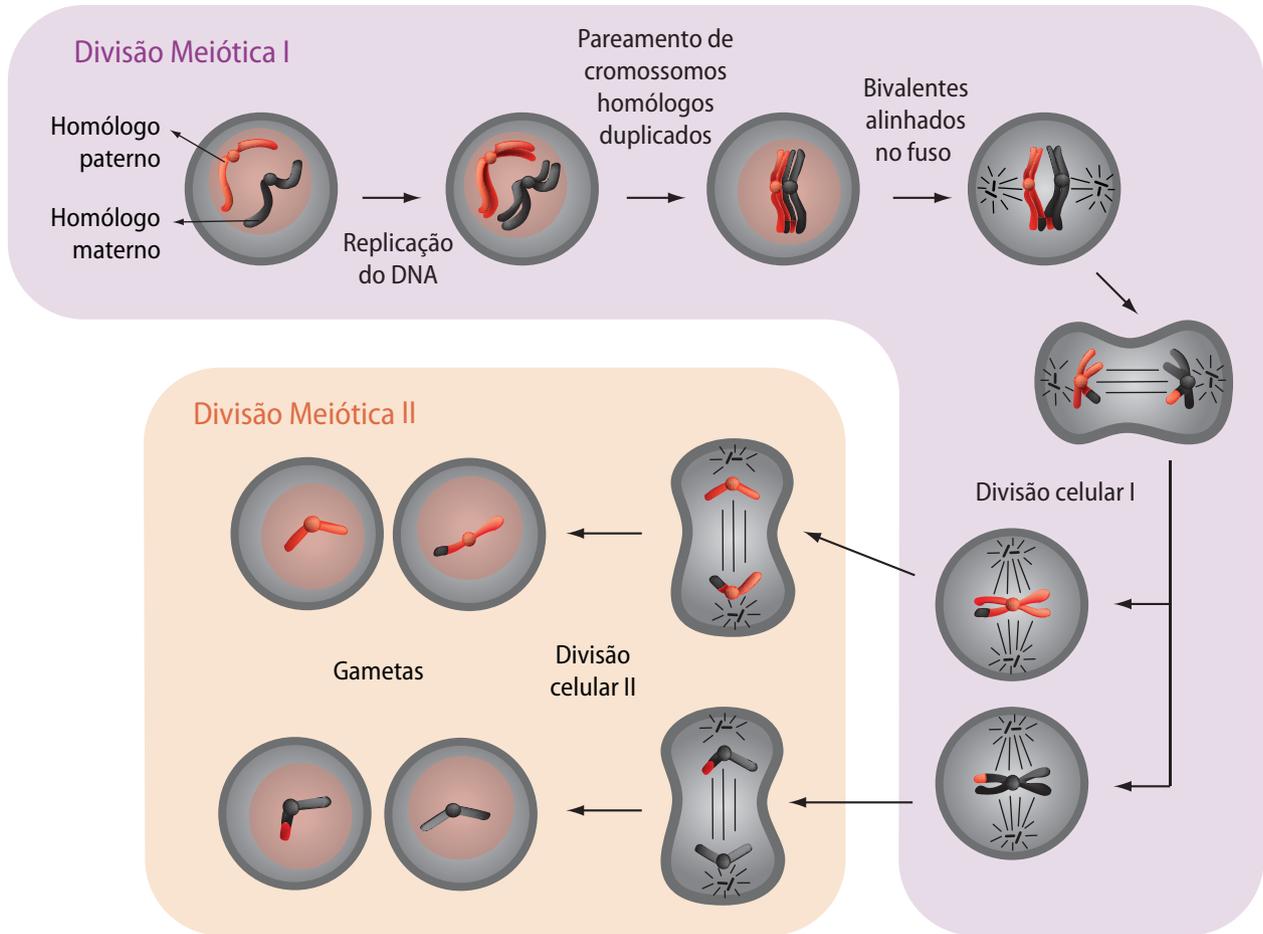


Figura 3.5 – Meiose. Redesenhada de Alberts, fig. 20.7.

	Cromossomos meióticos	Produtos meióticos	
Meioses sem <i>crossing-over</i> entre os genes			Parental
			Parental
			Parental
			Parental
Meioses com um <i>crossing-over</i> entre os genes			Parental
			Recombinante
			Recombinante
			Parental

Figura 3.6 – Permuta e recombinantes. Redesenhados de Griffiths, fig. 4.9.

A compreensão de que os gametas são haploides e, portanto, devem ser produzidos por um tipo especial de divisão celular, veio de uma observação que também estava entre as primeiras a sugerir que os cromossomos carregam informação genética. Em 1883, foi descoberto que, enquanto o zigoto (ou ovo fecundado) de um verme nematódeo contém quatro cromossomos, o núcleo do oócito e cada espermatozoide contêm apenas dois cromossomos.

Os organismos de reprodução sexuada possuem *cromossomos autossomos*, isto é, cromossomos comuns a ambos os sexos, e de *cromossomos sexuais*. Estes são responsáveis pela determinação do sexo em um grande número de organismos. Existem outros mecanismos, não cromossômicos, de determinação do sexo. Mas não só eles. Quando os cromossomos são iguais, no mesmo organismo, este é chamado sexo homogamético, se diferentes, sexo heterogamético. Os cromossomos que formam pares nas células diploides são chamados cromossomos homólogos.

Na fase S da interfase, por replicação do DNA, são formadas duas cópias idênticas de cada molécula de DNA, e desta forma cada cromossomo fica constituído de duas cromátides-irmãs. Neste estágio da mitose os cromossomos estão fortemente ligados ao fuso mitótico. Cada cromossomo duplicado pareia com seu homólogo, igualmente duplicado, formando um bivalente, que contém quatro cromátides, formando a placa equatorial. O pareamento ocorre durante prófase da meiose, podendo vários dias e, até anos seguidos. Na metáfase subsequente, os bivalentes se alinham no fuso e, na anáfase, os dois homólogos duplicados se separam e movem-se para os pólos opostos do fuso, ver a Figura 3.7.

3.2.1 Meiose I

Na meiose I, como na mitose de células somáticas, ela pode ser dividida em: *prófase I*, o DNA foi replicado e as cromátides irmãs estão duplicadas e pareadas formando as díades, unidas pelo centrômero. As díades de cromossomos homólogos formam pares, formando os bivalentes, ou tétrades; *metáfase I*, os bivalentes se dispõem no plano equatorial da célula, ligando-se nas fibras do fuso; *anáfase I*, cada uma das díades é levada para pólos diferentes; *telófase I*, forma-se um núcleo em cada pólo da célula. Na sequên-



Figura 3.7 – Meiose: divisão I. Redesenhada de Alberts, figura 20.6.

cia ocorre a divisão II da meiose, sem que haja replicação de DNA. Os eventos da meiose e a mitose são mostrados na Figura 3.8.

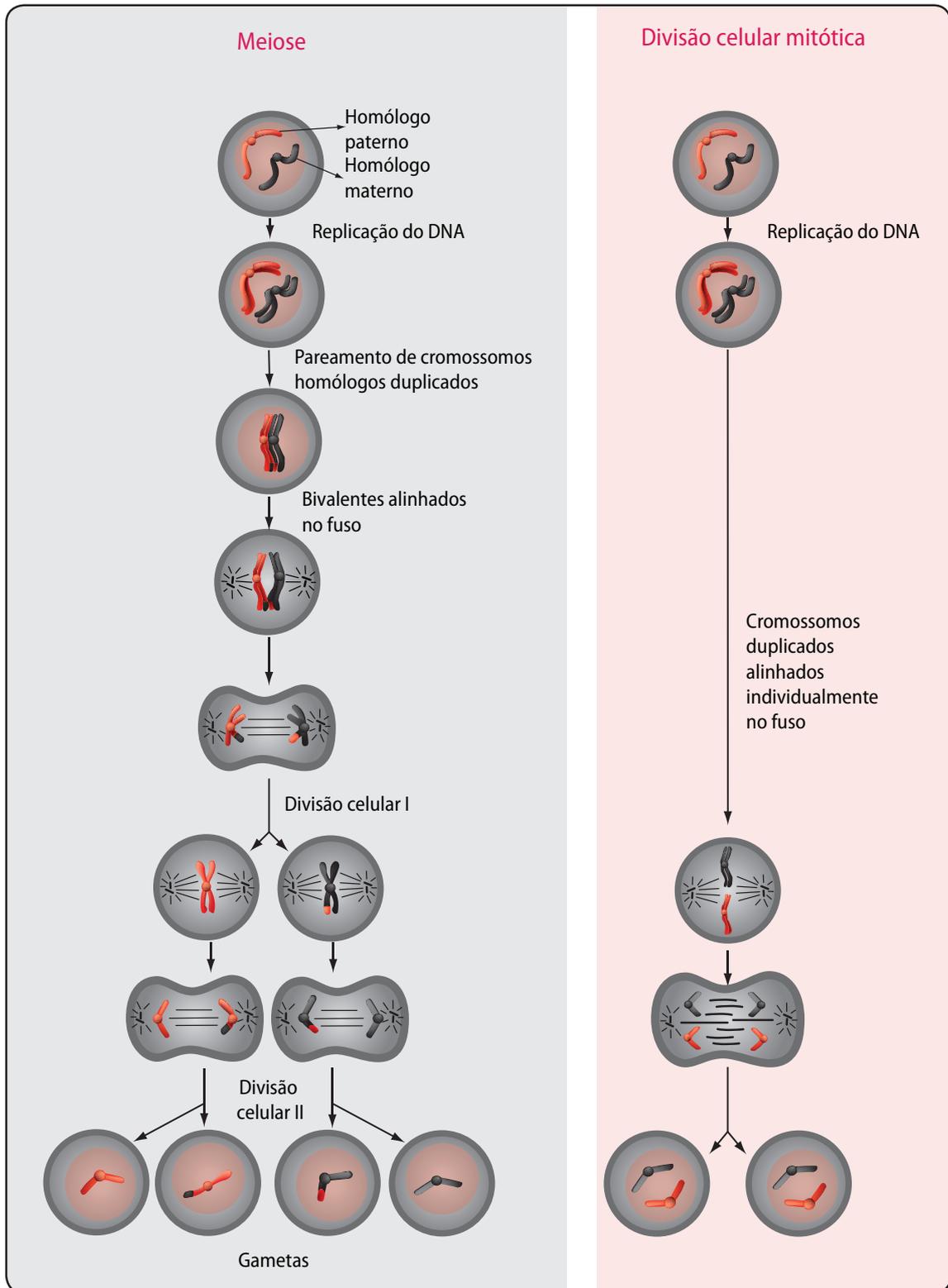


Figura 3.8 – Mitose e Meiose: comparação de fases. Redesenhadas de Alberts, fig. 20.7.

A meiose produz dois tipos de rearranjos genéticos, ao acaso. Um é devido a distribuição aleatória dos cromossomos homólogos maternos e paternos para as células-filhas na divisão meiótica I, é a recombinação cromossômica, ver a Figura 3.9.

O outro rearranjo ocorre na prófase meiótica I, na ocorrência de permuta, é a recombinação genética, ver a Figura 3.10.

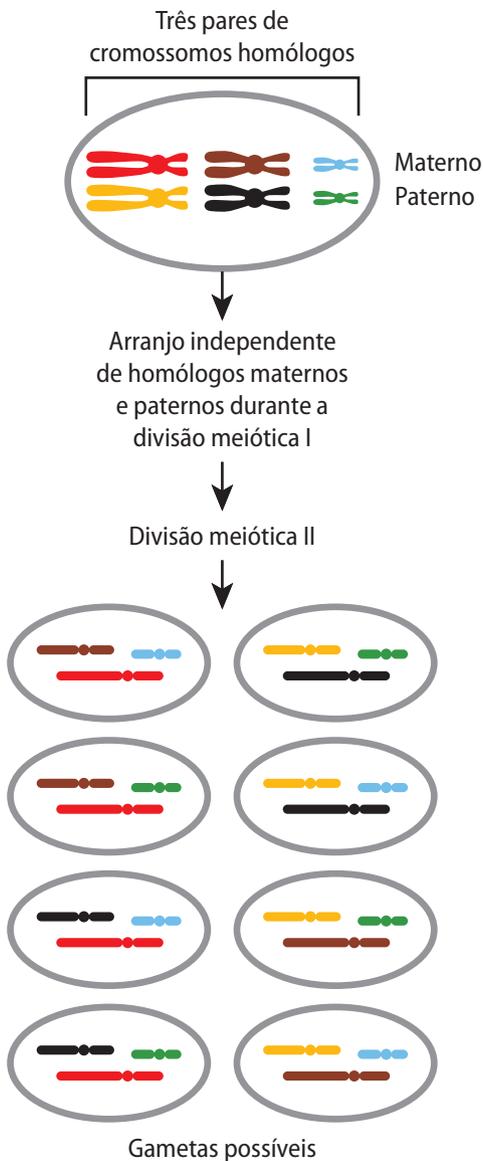


Figura 3.9 – Recombinação cromossômica: divisão meiótica I. Redenhada de Alberts, fig. 20.8A.

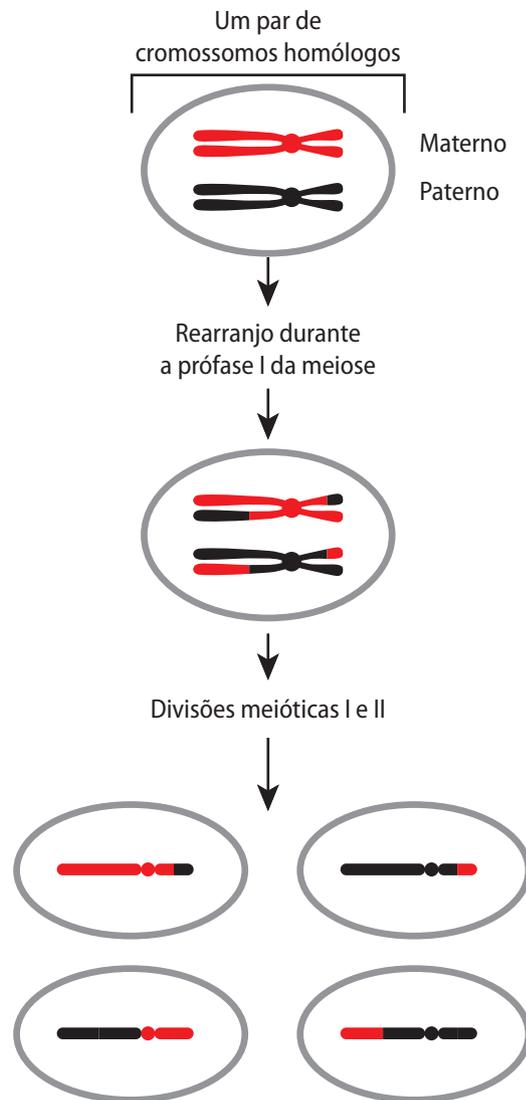


Figura 3.10 – Recombinação Genética: prófase meiótica I. Redenhada de Alberts, fig. 20.8B.

Na recombinação cromossômica as moléculas de DNA das cromátides homólogas, não-irmãs, quebram-se, trocando segmentos entre si, o que configura a recombinação genética, ver a Figura 3.11.

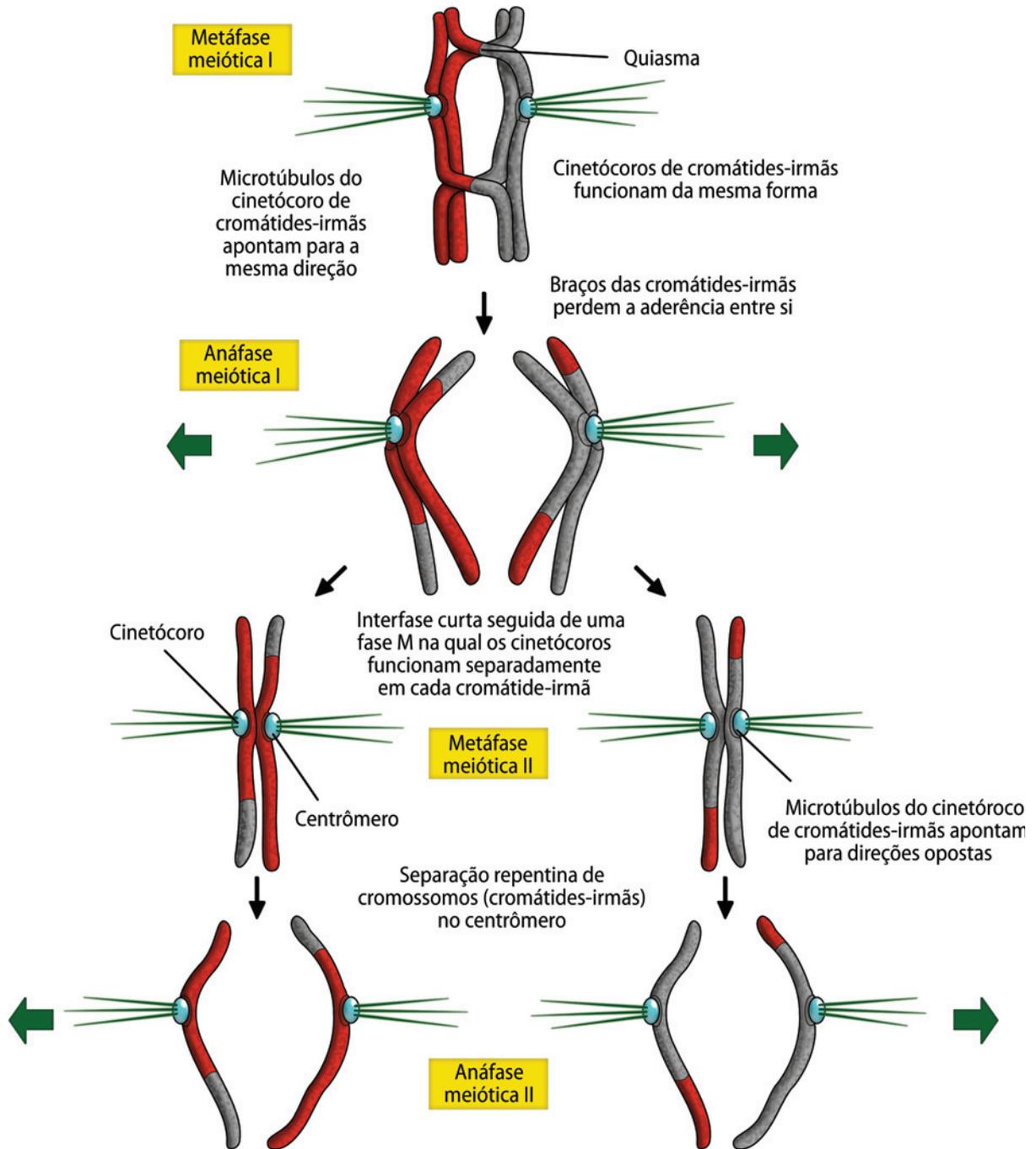


Figura 3.11 – Quiasma: mostrando os quiasmata. Redesenhado de Alberts, fig. 20.11.

Na longa prófase da divisão meiótica I ocorre o pareamento dos cromossomos homólogos duplicados, inicia a permuta entre cromátides homólogas, não-irmãs, formação do complexo sinaptotênico, ver a Figura 2.15 (cap. 2). O pareamento dos cromossomos homólogos se dá durante a formação do complexo sinaptotênico, o qual consiste de uma proteína central longa, separando os dois pares de homólogos duplicados. A prófase I é tradicionalmente dividida em cinco estágios sequenciais, ver a Figura 3.12.

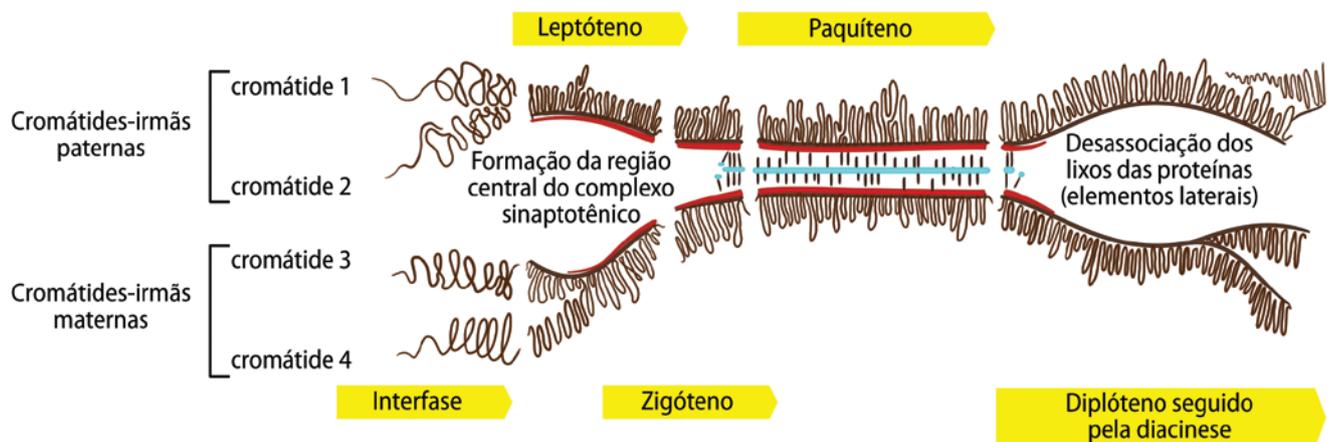


Figura 3.12 – Prófase da Meiose I: estágios dos cromossomos. Original de Brian Wells. Redesenhados de Alberts, fig. 20.12.

3.2.2 Leptóteno ou filamento fino

No estágio de leptóteno ou leptonema as cromátides são longas e finas, com algumas partes mais condensadas. Suas partes mais condensadas são os cromômeros. É a primeira fase da prófase I da meiose. Ele inicia com os cromossomos já duplicados na fase S da interfase. As cromátides irmãs estão unidas de tal forma que não é permitido identificá-las como unidades, essa união se dá por um conjunto de proteínas chamadas de coesinas. A sequência de seus cromômeros pode permitir identificar os cromossomos. Inicia-se o reconhecimento e pareamento dos cromossomos, ver a Figura 3.13.

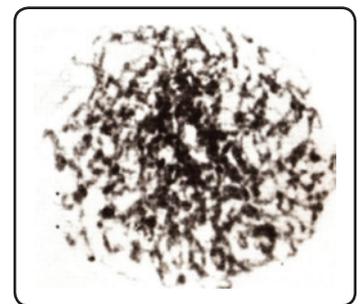


Figura 3.13 – Leptóteno. Original de M.A. Ferguson-Smith. Redesenhado de Beiguelman fig. 5.1.



Figura 3.14 – Zigóteno. Original de M.A. Ferguson-Smith. Redesenhado de Beiguelman fig. 5.3.

3.2.3 Zigóteno ou filamento pareado

No estágio de zigóteno ou zigonema os cromossomos homólogos estão terminando seu pareamento. É o segundo estágio da divisão I da meiose. O complexo sinaptotênico começa formar-se entre os dois grupos de cromossomos homólogos formando o bivalentes, isto é, com as duas cromátides identificáveis ao microscópio. A sinapse é visível neste estágio, permitindo visualizar como se dá o pareamento, ver a Figura 3.14.

3.2.4 Paquíteno ou filamento grosso

No estágio de paquíteno ou paquinema, os cromossomos estão ainda mais condensados, sendo visualizados mais grossos. É o estágio final do pareamento dos cromossomos e suas cromátides são visíveis formando os bivalentes, ver a Figura 3.12.

É importante ter em mente que o processo de pareamento dos homólogos é um processo contínuo, que se inicia no leptóteno e finaliza-se no paquíteno. O mesmo ocorre com a compactação dos cromossomos, iniciando no leptóteno da prófase I e chegando ao ponto máximo na metáfase, fase a seguir. O paquíteno começa quando a sinapse está completa.

3.2.5 Diplóteno ou filamento duplo

No estágio de diplóteno ou diplonema os cromossomos homólogos pareados iniciam a separação mostrando-se em filamentos duplos ou diplonema, evidenciando a recombinação através dos quiasmas, como mostra a 3.12. Isso ocorre porque o complexo sinaptotênico, que ligava fisicamente os dois homólogos se desfaz, assim eles começam a se separar, mantendo-se unidos pelos pontos onde houve a recombinação, chamados de quiasmata (plural de quiasmas). É uma conexão física entre duas cromátides homólogas, não irmãs, que ao microscópio se apresenta na forma de um X. esta imagem em X indica a região onde ocorre a permuta.

3.2.6 Diacinese

É o processo do início de separação das cromátides irmãs, em sequência ao diplóteno. No estágio de diacinese a condensação dos cromossomos é maior e estes estão, distribuídos uniformemente no centro celular. Este estágio é definido pelas alterações morfológicas associadas com a condensação cromossômica e a formação (*sinapse*) e a separação (*desinapse*) do complexo sinaptotênico. A prófase I pode ocupar o maior tempo gasto por toda a meiose.

Após término da prófase I, seguem-se duas divisões celulares sucessivas sem que ocorra síntese de DNA.

3.2.7 Metáfase I

Na fase de metáfase a membrana do núcleo desaparece e formam-se os fusos acromáticos. Na verdade os fusos acromáticos já estão formados e, ficam do lado de fora da membrana nuclear. Com o desaparecimento da membrana nuclear eles entram em contato com os cromossomos e se ligam a eles, os bivalentes se alinham no eixo equatorial da célula através dos movimentos dos fusos ligados a eles, formando a placa metafásica. Os dois centrômeros de cada bivalente se orientam de forma oposta em direção a cada um dos pólos celulares, ver a Figura 3.15.

3.2.8 Anáfase I

Na fase de anáfase os bivalentes se separam e cada cromossomo do par de homólogos migra para os respectivos pólos, reduzindo o número de cromossomos em cada pólo pela metade. As cromátides irmãs são ainda mantidas unidas pelas coesinas e pelo centrômero não dividido. Nesta fase os cromossomos começam a descondensar novamente, ver a Figura 3.15.

3.2.9 Telófase I

Na fase de telófase a membrana nuclear é reconstituída, sem a correspondente divisão do citoplasma, pode ou não haver uma citocinese, segue-se um momento de interfase, porém sem passagem pela fase S e, portanto, sem uma nova replicação, ver a Figura 3.15.

3.2.10 Meiose II

Os princípios biológicos que regem a meiose são comuns a animais e plantas tanto nos machos como nas fêmeas. A produção dos gametas se completam com a maturação dos oócitos e espermatozoides.

Esta segunda divisão da meiose é de natureza equacional, enquanto que a primeira divisão da meiose é de natureza reducional. Segue-se um processo mitótico pela separação das cromátides e formação de quatro núcleos haploides pela migração das cromátides aos pólos correspondentes, ver a Figura 3.15.

Ao termino da meiose I, formam-se dois núcleos-filho pela formação das respectivas membranas nucleares, na ausência de interfase, a meiose II inicia.

A prófase II é rápida: ocorre condensação cromossômica, formação dos fusos, a membrana nuclear se rompe e os fusos entram em contato com os cromossomos que começam a se movimentar, até que se alinham na placa equatorial. Esse momento é chamado de metáfase II, quando os cromossomos se encontram em máxima condensação e estão alinhados na placa equatorial. A anáfase II, cada uma das cromátides irmãs de uma díade é levada para um núcleo descendente diferente na sequência que a célula se divide pela segunda vez. A telófase II é um evento rápido, formam-se quatro núcleos haploides, completando-se a meiose, ver a Figura 3.15.

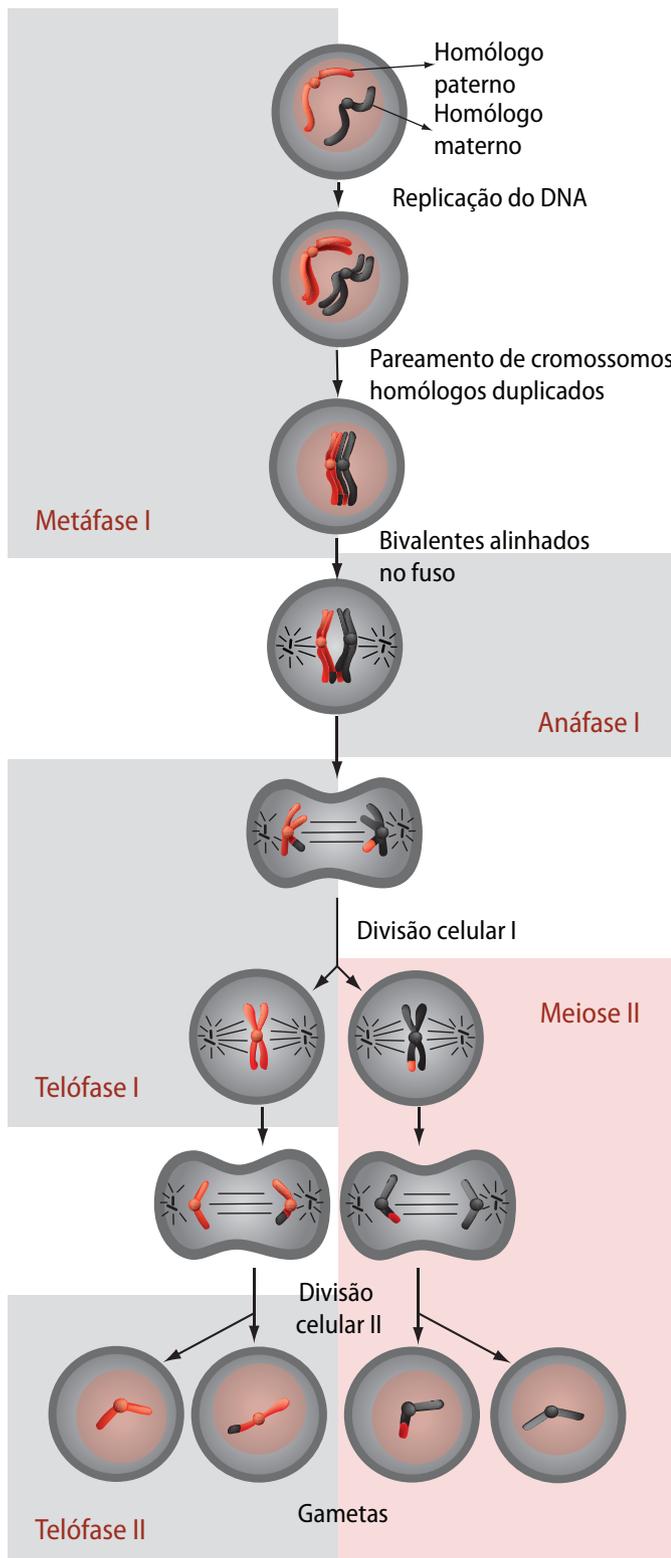


Figura 3.15 – Etapas da Meiose. Redesenhada de Alberts, figura 20.7.

3.3 Meiose e Genética Mendeliana

As leis de Mendel são as bases para a análise clássica da genética. Sua ferramenta básica são os testes de herança que acompanha os fenótipos produzidos por um par de alelos, nos organismos diploides, por sucessivas gerações e nos organismos haploides, pelo fenótipo expresso por cada gene.

A observação da relação do gene com uma estrutura celular foi feita por Sutton, Boveri e de Vries entre 1901 e 1902. O comportamento dos genes é correspondente ao comportamento dos cromossomos na fertilização e na meiose:

1. “A fertilização tanto em plantas como em animais envolve a união de núcleos maternos e paternos, fornecendo o meio para a união de características dos pais na descendência”;
2. “A meiose proporciona uma redução no número de cromossomos no óvulo e no espermatozoide, com a fertilização restituindo o número somático no zigoto”;
3. “Através do processo da sinapse é provido um mecanismo para a segregação dos derivativos maternos e paternos de todos os pares de cromossomos”.

Thomas Hunt MORGAN (1866-1945) e Calvin Blackman BRIDGES (1889-1938) demonstraram a relação entre genes e cromossomos em *Drosophila melanogaster*. Essa descoberta permitiu aos citogeneticistas localizarem em que cromossomo se encontrava um gene específico, iniciando então a construção de mapas genéticos

Os mapas genéticos mostram a distancia entre genes e suas seqüências em um dado cromossomo. Trabalhos de mapeamento permitiram desenvolver o Projeto Genoma Humano e, consequentemente, o Projeto Genoma.

3.4 Meiose, Ligação e Permuta

A segregação e a transmissão dos cromossomos na meiose explica igualmente a transmissão e a segregação dos genes. Os ge-

nes devem ser considerados como unidades inseridas ao longo do cromossomo, ao que se chama ligação ou sintenia. No entanto, as cromátides homólogas trocam seguimentos entre si, processo que chamamos de permuta, recombinação ou *crossing-over*, separando, na meiose, genes que estavam juntos ou em sintenia e alterando nos descendentes as combinações gênicas observadas nos pais. Em geral, a ligação completa é rara. Ela é restrita aos genes que estão fisicamente próximos, em um segmento cromossômico.

Os locos de um mesmo cromossomo estão em sintenia, isto é, juntos. Ligação é a co-herança de dois ou mais locos genéticos próximos entre si, no mesmo cromossomo. Teoricamente, quanto menor for a distância entre dois locos maior é a ligação entre eles, menor será a frequência de recombinação entre eles.

3.4.1 Ordem Linear dos Genes e Distâncias no Mapa

Morgan postulou que os genes ocupam uma posição fixa ao longo do cromossomo e seu alelo está na posição correspondente no cromossomo homólogo. Alfred Henry STURTEVANT (1891-1970) elaborou um teste que permite identificar o lugar de um terceiro gene em relação a outros dois já localizados, hoje é conhecido como cruzamento de três pontos. A distância entre três genes é relacionada com a frequência de permutas que ocorrem entre eles.

Em um cruzamento teste serão formados quatro grupos fenotípicos descendentes, sendo que o grupo com os fenótipos mais numerosos é igual aos tipos fenotípicos parentais. Os outros três grupos, dois sofreram permuta única e, o grupo de menor frequência representa permutas duplas. O mapa genético indica a ordem dos locos ao longo do cromossomo, bem como a distância entre eles. Os mapas genéticos são construídos a partir das frequência de recombinação genética que ocorre entre os cromossomos.

3.4.2 Interferência

Se os genes estão ligados na ordem indicada, seria possível prever a frequência de permuta dupla quando se conhece no mapa o comprimento dos intervalos entre os genes correspondentes. Interferência pode ser definida como a tendência de uma permuta-

ção interferir na ocorrência de outra em sua vizinhança. Ela tem maior efeito quanto mais próximos estiverem os genes.

3.4.3 As Bases Cromossômicas da Permutação

O acompanhamento dos fenômenos da meiose evidencia a base física da permutação. Na prófase I, o paquíteno indica o pareamento completo e longitudinal dos homólogos. Na microscopia eletrônica este pareamento fica evidenciado, com a formação do complexo sinaptonêmico, um complexo proteico que une de telômero a telômero os homólogos. Os homólogos começam a se separar no diplóteno, com o desaparecimento do complexo sinaptonêmico, mas alguns pontos de união são mantidos, os quiasmatas, marcando os locais onde houve permuta. A permuta representa a troca de material genético entre cromossomos homólogos também chamados de recombinação. Um quiasma em bivalente forma duas cromátides parentais e duas permutadas, a frequência de recombinantes é metade da frequência de quiasmata. Na maioria dos organismos, é impossível examinar todos os produtos de uma única sequência meiótica, ver a Figura 3.11.

3.4.4 Permutação Somática ou Mitótica

A permutação pode ocorrer, também, com menor frequência, em células somáticas. Ela foi descrita inicialmente em *Drosophila*, pela ocorrência de uma mancha única ou dupla de fenótipo recessivo diferente do tipo selvagem circundante. Bridges postulou que as manchas eram produzidas por perda de cromossomos X. Coube a Curt STERN (1902-1981) descrever que o mosaicismo era causado pela permutação somática seguida de uma segregação mitótica normal de cromátides. A permutação somática ocorre em fungos no ciclo parassexual.

3.4.5 Prova Cromossômica da Permutação

A permutação pode envolver um gene ou blocos de genes com posição distal ao quiasma. A prova experimental foi produzida por Harriet Baldwin CREIGHTON (1909-2004) e Barbara MCCLINTOCK (1902-1992) trabalhando com milho, em 1931. A indaga-

ção se os quiasmas podem ser considerados como o resultado de permutação foi confirmada por Spencer W. BROWN (-) e Daniel ZOHARY (1926-), em células meióticas do lírio.

3.4.6 Acontecimentos Discrepantes na Permuta

Na meiose ocorre, com maior frequência, a formação de gametas que levarão a formação de gametas que produzirão descendentes com genótipo igual ao do pai. No entanto, podem ocorrer eventos biológicos que levarão a formação de descendentes geneticamente diferentes do progenitor. Estes eventos são as mutações gênicas ou cromossômicas. Dentre estes destacamos permuta por ela permitir a formação de novas combinações ao nível dos grupos de ligação. A permutação ocorre na meiose no estágio de quatro filamentos entre cromátides homólogas, ver a Figura 3.16.

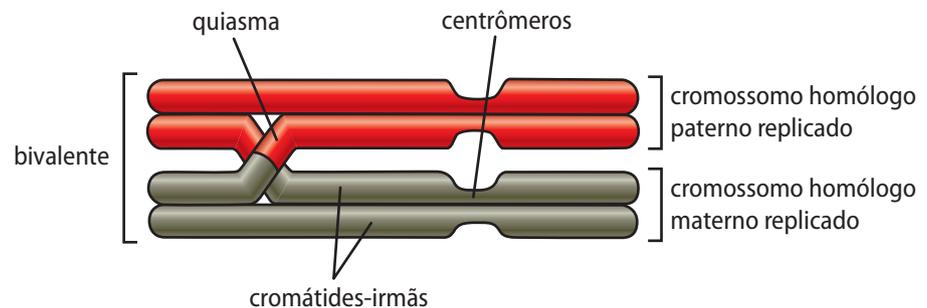


Figura 3.16 – Permuta: entre cromátides homólogas. Redesenhada de Alberts, fig. 20.9.

3.4.7 Posição e Frequência de Permuta

Para determinar a posição da permutação é necessário localizar a posição dos genes nos mapas cromossômicos, sendo estes genéticos ou citológicos. A ordem dos genes nos mapas cromossômicos é a mesma nos mapas genéticos, as distâncias podem variar e devem ser tomadas a partir do centrômero, próximas do qual elas não são frequentes. Afetam a frequência de permutação: o sexo, a idade o genótipo e fatores externos. Hoje se sabe que muitos fatores podem influenciar na recombinação e que a mesma não ocorre com a mesma frequência em qualquer ponto do genoma, que existem *hot spots* de recombinação. A frequência de recombinantes entre dois genes é constante entre os dois sexos na ervilha-de-

cheiro; maior nas fêmeas de camundongo, e homem; maior nos machos de pombos.

3.4.8 O Mecanismo da Permutação

Em organismos diploides a permutação ocorre entre cromátides homólogas; os seguimentos permutados são, em geral, iguais; a interferência evita permutação dentro de uma distância mínima entre si; a frequência de permutação é regulada por fatores intrínsecos e extrínsecos. As diferentes possibilidades de permutas estão representadas na Figura 2.24. (cap. 2).

Resumo

O conteúdo do presente capítulo tratou do comportamento dos cromossomos na mitose, meiose e gametogênese, da transmissão e continuidade do material genética. Descreveram-se os processos e a construção de mapas genéticos.

Referências

ALBERTS, Bruce; JOHNSON, Alexander; LEWIS, Julian; RAFF, Martin; ROBERTS, Keith; WALTER, Peter. **Célula**. Porto Alegre: Artmed, 2007.

BEIGUELMAN, Bernardo. **Citogenética Humana**. Guanabara, 1986.

GRIFFITHS, Anthony J. F.; WESSLER, Susan R.; LEWONTIN, Richard C.; GELBART, William M.; SUZUKI, David T.; MILLER, Jeffrey H. **Introdução à Genética**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

GUERRA, M. (Org.). **FISH - Conceitos e aplicações na citogenética**. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 2004.

KASAHARA, S. **Práticas de citogenética**. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 2003. v. 1. [Série Cadernos].

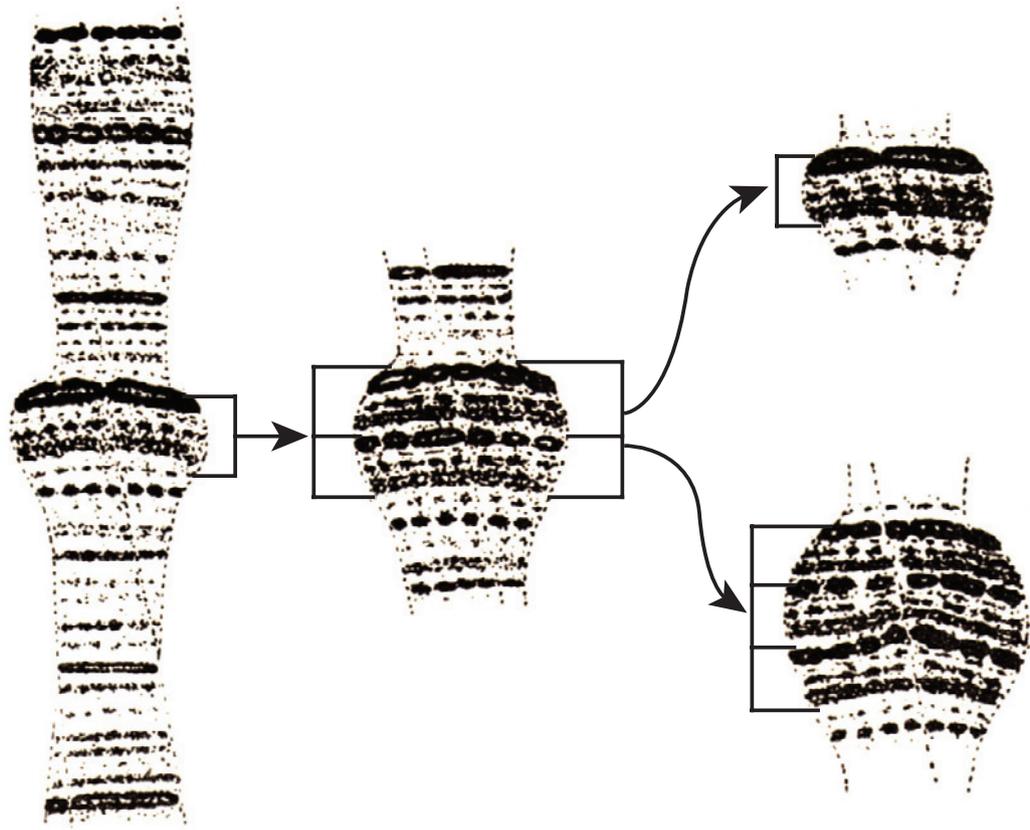
SWANSON, Carl Pontius; MERZ, Timothy; YOUNG, William J. Citogenética. São Paulo: USP, 1969.

Bibliografia Comentada

Recomendo a leitura do livro de Ernest Mayr (1904-2005), *O Que é a Evolução*. O autor explica, de forma acadêmica rigorosa, a Evolução para leigos e especialistas.

MAYR, Ernest. *O Que é a Evolução*. Rio de Janeiro: Rocco, 2009.

CAPÍTULO 4



Cromossomos II

Ao final deste capítulo, você poderá descrever a estrutura dos cromossomos e distinguirá com propriedade as variações estruturais dos mesmos.

4.1 Estrutura

O cromossomo é o suporte físico que comporta vários genes distribuídos longitudinalmente ao longo de cada cromátide. Esta estrutura pode sofrer alterações de forma espontânea ou induzidas, através de radiações ionizantes ou produtos químicos, levando ao que se convencionou chamar de aberrações ou mutações cromossômicas. Estas podem ser agrupadas em: deleções ou deficiências; duplicações; inversões; translocações; isocromossomos e cromossomos em anel.

4.1.1 Deleções ou Deficiências

O termo deleção, em Citogenética, é de uso corrente na literatura em inglês. Na língua portuguesa o seu termo correspondente é deficiência. Logo os dois termos são equivalentes. São tipos de mutações em que um único nucleotídeo, ou uma sequência de nucleotídeos, são removidos do DNA cromossômico.

Os termos deleção ou deficiência explicam a existência de cromossomos que apresentam perdas de um, ou mais segmentos de DNA, em relação aos cromossomos normais. Em citogenética, cromossomo normal é aquele que ocorre com frequência majoritária na população, correspondendo ao que se chama selvagem em outras áreas da Genética.

Os segmentos cromossômicos sem centrômeros tendem a se perder na divisão celular, pois não se ligam ao fuso havendo falta

de orientação em relação aos pólos da célula, o que não acontece com os segmentos cromossômicos que possuem centrômero.

As deleções provocadas por uma única quebra cromossômica são denominadas terminal, com a provável regeneração da atividade telomérica no seguimento cromossômico com centrômero. Quando ocorrem duas quebras e, perda de seguimento cromossômico e a conseqüente fusão da parte terminal ao seguimento com centrômero, no mesmo braço de um cromossomo, elas são denominadas intersticial, ver a Figura 4.1.

Os organismos que apresentam em alguma fase do seu desenvolvimento cromossomos plumosos ou politênicos são ferramentas importantes, possibilitando identificar e compreender as alterações cromossômicas, nestes organismos. Ver fig 4.2.

A análise do efeito das deleções parte do princípio que há perda de material genético, sendo que o resultado é dependente do tamanho do seguimento perdido, e importância dos genes afetados, dependendo também de estarem em homozigose, isto é, estar presente nos dois genes, ou em heterozigose, envolvendo apenas um gene. As deleções, em alguns casos, possibilitam o mapeamento gênico, que é a locação de determinado gene em um segmento cromossômico, dependendo da viabilidade de seus portadores.

A *Drosophila* representa um gênero de inseto dos mais usados em laboratório para ensaios conduzidos por Geneticistas. A *Drosophila* foi um dos primeiros organismos que possibilitou as análises genéticas e, principalmente, alterações cromossômica, pela ocorrência de cromossomos politênicos na sua fase larval. Esse fenômeno é provocado pela endoreplicação da fita de DNA em centenas de vezes, dando ao cromossomo uma significativa ampliação morfológica, permitindo a construção de mapas citológicos pela visualização microscópica de pequenas alterações estruturais, como deleções ou deficiências.

Em humanos, além de outras, a leucemia mieloide crônica está associada a uma deficiência do braço longo do cromossomo 22, a

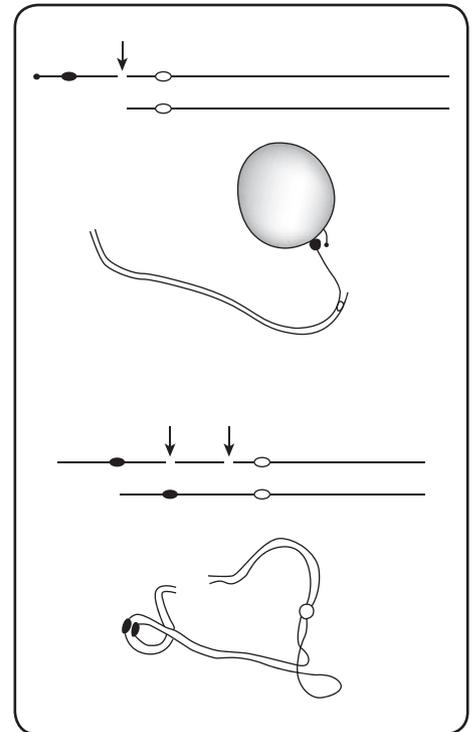


Figura 4.1 – Deficiência ou Deleção. Redesenhada de Swanson, fig. 4.1.

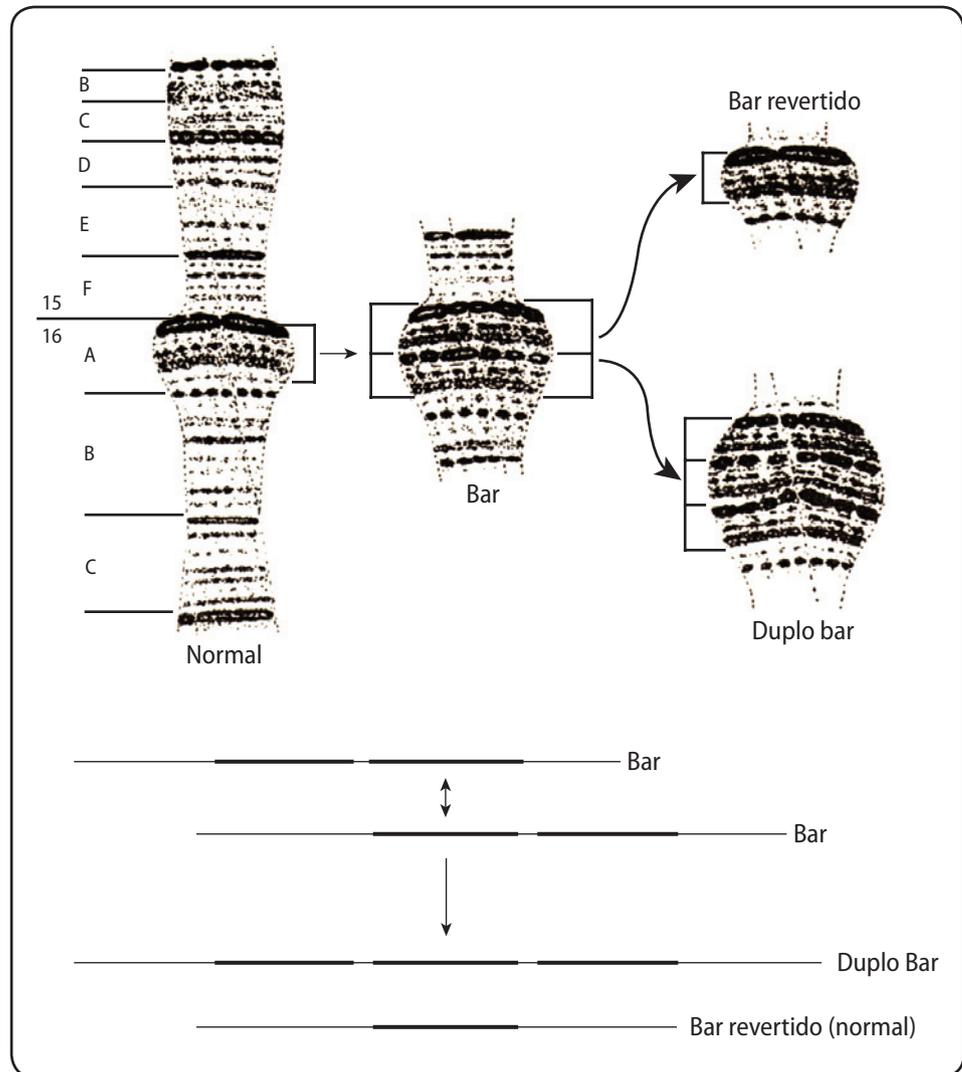


Figura 4.2 – Duplicação: em cromossomo politênico. Original de T.H. Morgan, C.R. Bridges e J. Schultz, Carnegie Inst. Wash. Yrbk., 31:303-307. Redesenhada de Swanson, fig. 4.6.

síndrome do 5p⁻ é uma deleção do braço curto do cromossomo 5 que define uma importante cromossomopatia.

Mutantes morfológicos, produtos de deleção, em milho permitiram a McClintock a desenvolver uma série de experimentos científicos de grande valor social, melhoria agrônômica deste cereal e a compreensão de biologia.

4.1.2 Duplicações

As duplicações são definidas como a adição de um segmento cromossômico anormal em um cromossomo normal. Este segmento adicional pode ter origem no cromossomo homólogo por uma permuta desigual, ou em outro cromossomo não homólogo

por uma translocação. Esse evento pode, reciprocamente, originar uma deficiência equivalente em outro cromossomo e, eventualmente em outro zigoto.

Se a duplicação for produzida por uma permuta desigual e formar uma sequência de seguimentos, de forma contígua e em fila, ela recebe designação *tandem*.

Na natureza, as duplicações cromossômicas são mais frequentes do que as deleções em virtude de sofrerem menor pressão seletiva, favorecendo a duplicação de locos favoráveis ao processo evolutivo e, formação e fixação de novos genes.

Na Genética Humana e Médica as duplicações, mais extensamente estudadas, ocorrem nos locos estruturais, isto é, nos locos que codificam cadeias polipeptídicas, das hemoglobinas. O estudo da variabilidade genética desta proteína, responsável pelo transporte de oxigênio no interior do organismo, permitiu saber as causas de importantes hemoglobinopatias que afetam muitas pessoas. Permitiu, igualmente, conhecer o seu parentesco com a mioglobina, a proteína responsável pela formação muscular, elas foram originadas de um mesmo ancestral comum.

4.1.3 Inversões

A inversão altera a sequência linear dos genes de um cromossomo, mantendo inalterado de forma significativa a estruturas dos locos envolvidos na dupla quebra. Ela é a alteração cromossômica mais frequente em populações naturais, constituindo em importante instrumento de observação em citogenética, desde os seus primórdios. É o tipo de mutação na qual um segmento de um cromossomo está invertido. No pareamento de cromossomos homólogos elas determinam a formação de alças, fornecendo informações de grande valia na investigação sobre os genes envolvidos, no mapeamento citológico e informação genética, pelas figuras formadas e suas variações ao longo do processo meiótico.

Elas são classificadas em paracêntricas quando envolvem um braço cromossômico e pericêntricas envolvendo os dois braços cromossômicos, invertendo a orientação do centrômero na divisão celular.

Inversões Paracêntricas

Esta inversão envolve só um dos braços cromossômicos quanto a sequência linear dos genes. Na meiose, os cromossomos com inversões paracêntricas em heterozigose mostram alça de inversão no pareamento dos homólogos.

Ao final, se houver permuta dentro da alça de inversão, são recuperados como produtos da recombinação, o cromossomo normal, o cromossomo invertido, um seguimento cromossômico dicêntrico e um seguimento cromossômico acêntrico, ver a Figura 4.3.

O segmento cromossômico acêntrico se perde na anáfase pela impossibilidade de se ligar a um fuso acromático.

O segmento dicêntrico pode se fixar no fuso acromático com tração dipolar, perdendo-se, isto é, não migrando para nenhuma das células descendentes, podendo, eventualmente, inviabilizar o seu desenvolvimento.

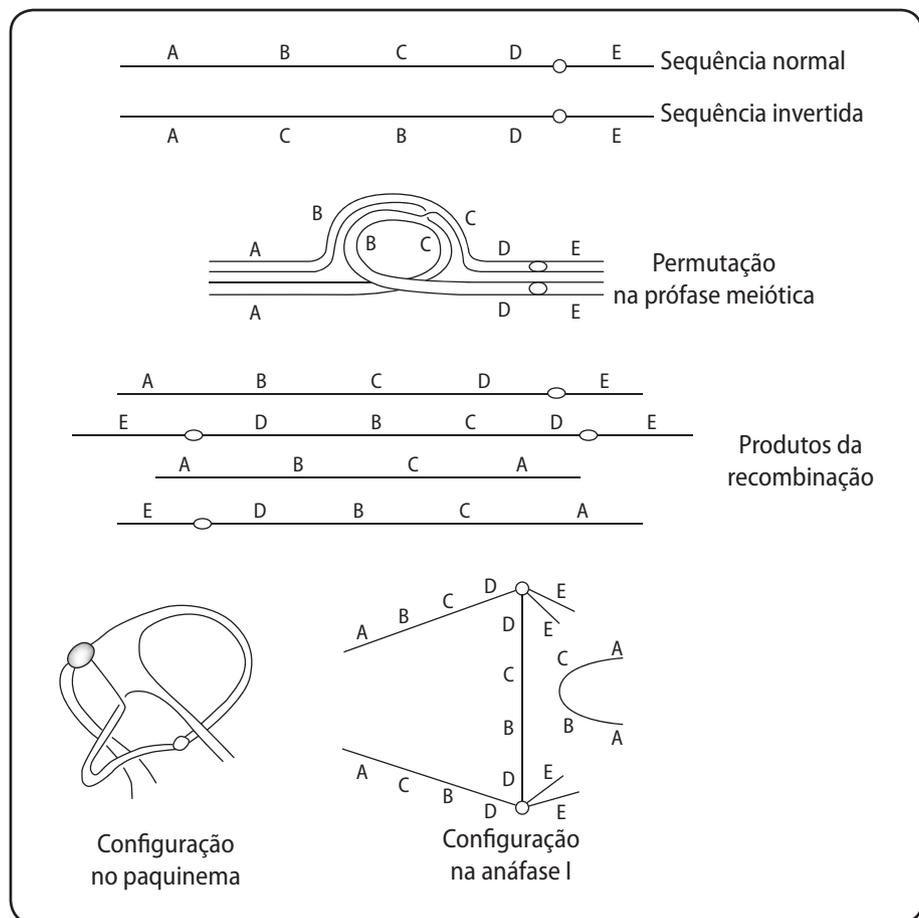


Figura 4.3 – Inversão Paracêntrica. Redesenhada de Swanson, fig. 4.10.

A inversão paracêntrica reduz pela metade a produção de gametas viáveis, diminuindo a fertilidade do indivíduo. Como 50% dos gametas são viáveis, isto é, são capazes de gerarem novos zigos, as inversões paracêntricas permanecem ao longo das gerações, mesmo sendo desfavoráveis.

As inversões paracêntricas múltiplas no mesmo braço cromossômico influenciam o processo evolutivo, podendo ser reconstituídas, na família ou na espécie, por inversões sobrepostas.

Inversão Pericêntrica

Esta inversão envolve os dois braços de um mesmo cromossomo, invertendo a orientação do centrômero em relação aos respectivos telômeros, alterando, ou não, a morfologia do cromossomo quando as respectivas quebras ocorrerem equidistantemente do centrômero, nas respectivas cromátides.

A ocorrência de uma única permuta dentro da alça de inversão, não forma segmentos cromossômicos acêntrico ou dicêntrico, no entanto, produz novas sequências de segmentos cromossômicos, ver a Figura 4.4. Dado ao tamanho da deleção, ou duplicação, envolvida no processo de quebra de cromátide poderá ocorrer redução no valor adaptativo.

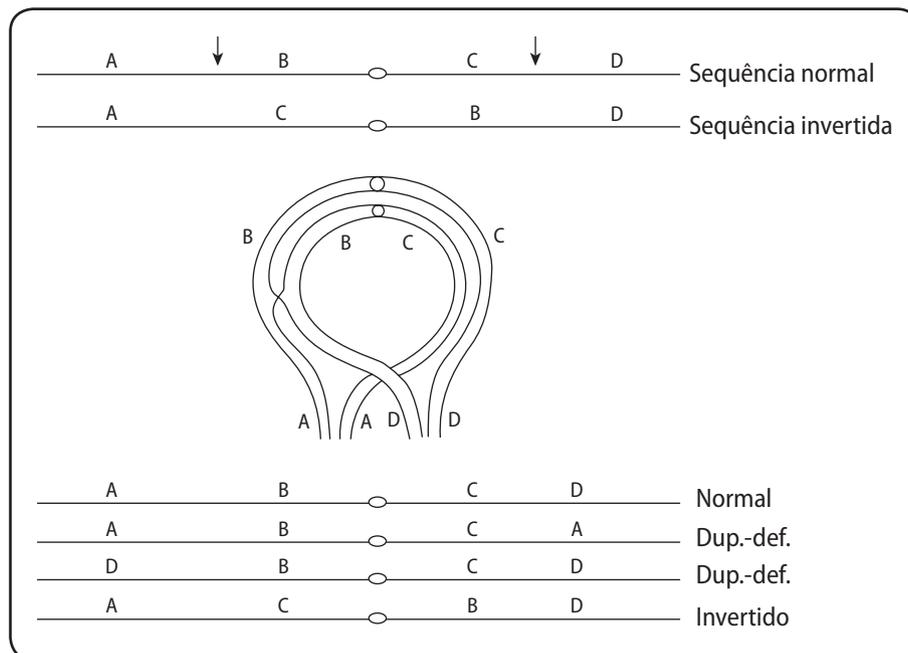


Figura 4.4 – Inversão Pericêntrica. Redesenhada de Swanson, fig. 4.13.

4.1.4 Translocação

A translocação é o processo de inserção em um cromossomo de um segmento, originário de um cromossomo não homólogo. Ela pode ser unidirecional o que possibilita novos arranjos gênicos, por duplicação no cromossomo que recebe o segmento translocado, ou por deficiência ou deleção no cromossomo que perde o segmento para a translocação. Por outro lado, ela pode ser bidirecional, gerando duas inserções, não homólogas, recíprocas, mantendo, no indivíduo, o equilíbrio gênico. Nas duas situações, se não houver a formação de segmentos cromossômicos acêntricos ou dicêntricos, o resultado se expressará na geração subsequente, caso o cromossomo duplicado e, ou o deficiente venha a participar na formação de um novo zigoto, ver a Figura 4.5.

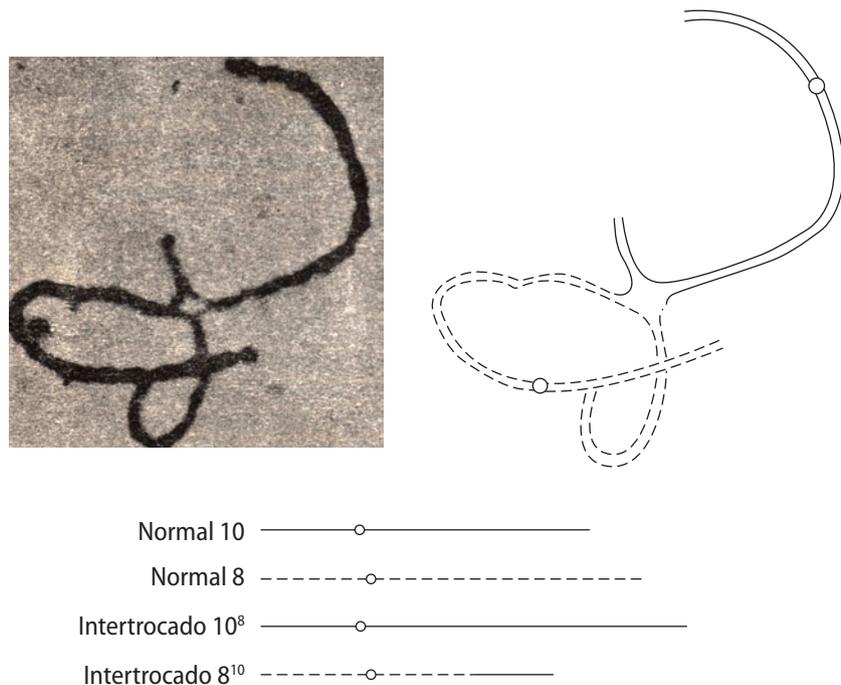


Figura 4.5 – Translocação. Original de M.M. Rhoads, 1955. Redesenhada de Swanson, fig. 4.17.

As translocações podem existir em homozigose e heterozigose, não sendo letais, formando novos grupos de ligações. Existem vários exemplos de processos evolutivos envolvendo translocações, as translocações que chamam a atenção em plantas são as que ocorrem em *Oenothera* e *Datura*, que são plantas diferentes, ver a Figura 4.6.

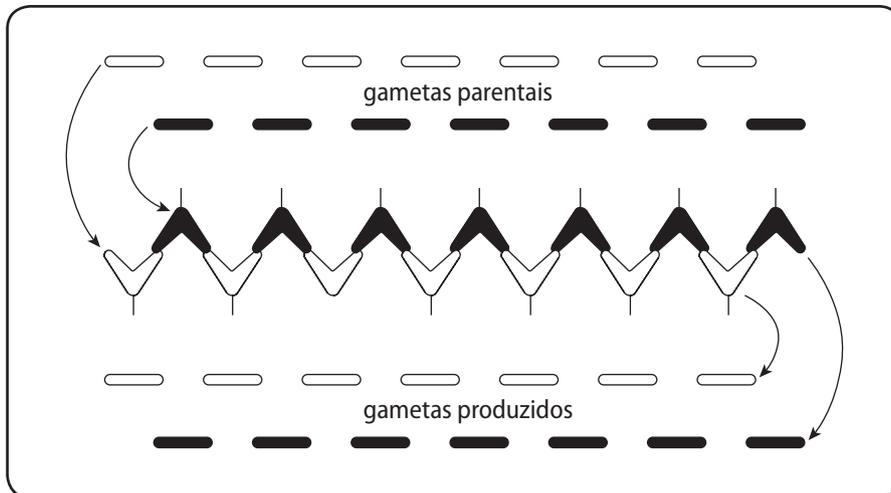


Figura 4.6 – Translocação heterozigótica. Redesenhada de Swanson, fig. 4.21.

Na *Oenothera* a segregação é regular, provavelmente, pelo fato de seus cromossomos serem submetacêntricos facilitando a mobilidade na placa metafásica. O curso da evolução a levou os cromossomos a formação de anéis complexos, seguida da incorporação de letais, e autopolinização, nesta ordem o sistema tem sentido evolutivo.

4.1.5 Isocromossomos

Eles são formados, em geral, por cromossomos metacêntrico, cujos braços têm a mesma informação genética duplicada em sentido invertido a partir do centrômero, ver a Figura 4.7.

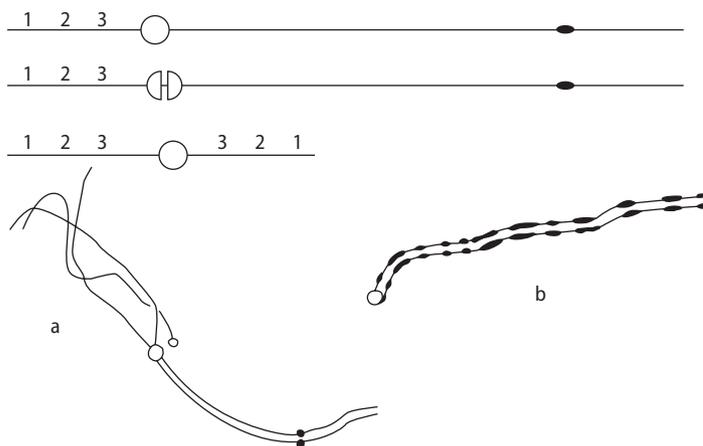


Figura 4.7 – Isocromossomo. Original de Rhoads, Genetic, 25:483-520. Redesenhado de Swanson, fig. 4.23.

4.1.6 Cromossomos em Anel

O cromossomo em anel é formado pela quebra e perda das duas regiões telomérica simultaneamente e, a conseqüente fusão das duas extremidades preservando o centrômero, nos eucariotos e, é considerado como alteração cromossômica, podendo ser eliminados em populações experimentais. Nos procariotos, cromossomo em anel é condição normal, ver a Figura 4.8.

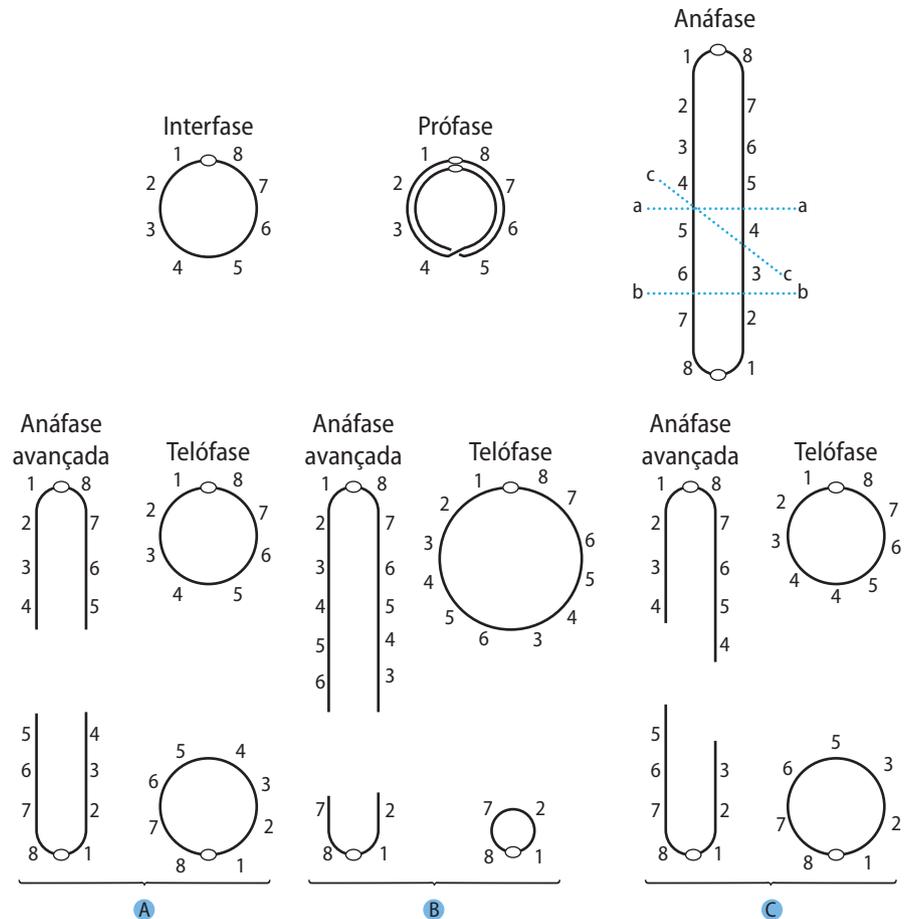


Figura 4.8 – Cromossomo em anel. (A) Original de J. Carn, Cold Spring Harbor Symp. On Quant. Bio., 28:43-36, 1963; (B) original de C. Fulton, Genetic, 52:55-74, 1965. Redesenhado de Swanson, fig. 2.5.

Resumo

O presente capítulo tratou da estrutura e suas variações: deleção ou deficiência, duplicação, versões, translocações, isocromossomos e cromossomos em anel.

Bibliografia

ALBERTS, Bruce; JOHNSON, Alexander; LEWIS, Julian; RAFF, Martin; ROBERTS, Keith; WALTER, Peter. **Célula**. Porto Alegre: Artmed, 2007.

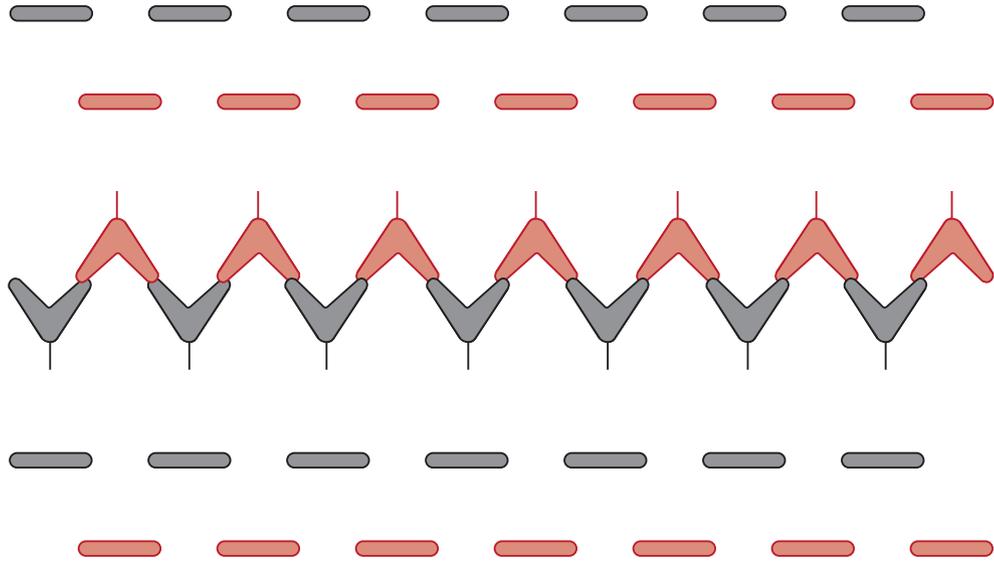
GUERRA, M. (Org.). **FISH - Conceitos e aplicações na citogenética**. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 2004.

KASAHARA, S. **Práticas de citogenética**. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 2003. v. 1. [Série Cadernos].

LORETO, E. L. S.; SEPEL, L. M. N. **Atividades experimentais e didáticas de biologia molecular e celular**. 2. ed. São Paulo: Sociedade Brasileira de Genética, 2003. v. 1. [Cadernos de biologia molecular e celular].

SWANSON, Carl Pontius; MERZ, Timothy; YOUNG, William J. **Citogenética**. São Paulo: USP, 1969.

CAPÍTULO 5



Número Cromossômico

O número e a forma dos cromossomos são constantes para cada espécie, e a partir desse capítulo você poderá reconhecer esses números e estudará as alterações numéricas dos cromossomos na célula.

5.1 Variações

Excluídos os erros e alterações durante os processos de divisão celular, o número e a forma dos cromossomos são constantes para cada espécie. Consequentemente, também, é constante o número de genes ou locos. Como as alterações numéricas e estruturais dos cromossomos são inevitáveis, tanto quanto para as mutações gênicas, pode-se encontrar entre alguns indivíduos de uma mesma espécie alterações numéricas e estruturais nos cromossomos e diferentes formas de genes, isto é alelos.

Nas espécies diploides as alterações numéricas são de duas ordens de grandeza; temos a aneuploidia, quando a variação envolve um par ou pares cromossômicos; euploidia, quando a variação envolve o conjunto haploide de cromossomos.

5.1.1 Aneuploidia

Aneuploidia é a alteração numérica dos cromossomos de cariótipo, sendo classificada em hipodiploidia ou hiperdiploidia, redução ou aumento do número de cromossomos do par, respectivamente:

Hipodiploides	
nulissomia	$2n - 2$
monossomia	$2n - 1$
monossomia dupla	$2n - 1 - 1$
monossomia tripla	$2n - 1 - 1 - 1$

Hiperdiploides	
trissomia	$2n + 1$
trissomia dupla	$2n + 1 + 1$
trissomia tripla	$2n + 1 + 1 + 1$
tetrassomia	$2n + 1 + 1 + 1 + 1$ etc.

Ela poderá ter origem pré-zigótica, estando presente nos pais, ou na meiose que produz um gameta por perda ou ganho cromossômico envolvido na fecundação que originou o zigoto aneuploide. Podendo, por outro lado, ser pós-zigótica, surgindo durante o processo de desenvolvimento embrionário. Neste caso, podem surgir células hipodiploides $2n - 1$, normais e hiperdiploides $2n + 1$, constituindo o que se convencionou chamar mosaico cromossômico.

5.1.2 Trissomias

Elas ocorrem na descendência de organismos diploides, $2n + 1$. São estudados no milho, tomate, tabaco e *Drosophila*, que produzem fenótipos mutantes. Na espécie humana observam-se cariótipos com trissomia envolvendo diferentes pares de cromossomos. As trissomias de cromossomos humanos mais frequentes e, conseqüentemente mais usadas como modelos para discussões, são as trissomias dos cromossomos 21, 18 e 13 e cromossomos sexuais.

5.1.3 Monossomias

Monossomias são representadas pelos indivíduos com cariótipos $2n - 1$, formados pela perda de um cromossomo do par. São achados raros entre os organismos diploides e, são raríssimas as monossomias autossômicas, todas elas inviáveis, no homem. Somente as monossomias dos cromossomos X e Y são condições normais no homem.

5.1.4 Aneuploidia dos Cromossomos Sexuais

A variação do número de cromossomos sexuais são eventos mais frequentes do que os observados nos cromossomos autos-

somos. Em *Drosophila* o X determina o feminino e o Y controla a fertilidade masculina. A definição sexual nesse díptero está relacionada ao balanceamento gênico, definido pela relação entre autossomos e cromossomos sexuais, como mostra o Quadro 5.1.

<i>Drosophila</i>			<i>Melandrium</i>		
Constituição Cromossômica	Sexo	Razão X/A	Constituição cromossômica	Sexo	Razão X/Y
2 A XXX	Superfêmea	1,5	2 A XX	Fêmea	0,00
			2 A XYY	Macho	0,5
2 A XX	Fêmea	1,0	2 A XY	Macho	1,0
2 A XXY			3 A XY		
3 A XXX			4 A XY		
4 A XXXX			4 A XXYY		
3 A XX	Intersexo	0,67	4 A XXXYY	Macho	1,5
3 A XXY					
4 A XXX	Intersexo	0,75			
			2 A XXY	Macho (flor ocasional)	2,0
2 A X	Macho	0,50	3 A XXY		
2 A XY			4 A XXY		
2 A XYY			4 A XXXXY		
4 A XX					
3 A X	Supermacho	0,33	3 A XXXY	Macho (flor ocasional)	3,0
			4 A XXXY		
			4 A XXXXY	Hermafrodita (flor ocasional)	4,0

Quadro 5.1 – Sexo em *Drosophila*. Modificada de Swanson, tab. 5.2.

No homem, o Y define o sexo masculino. Sua participação na definição sexual masculina se dá na diferenciação gonadal. As mulheres com cariótipo 45,X são relacionadas com o fenótipo da Síndrome de Turner, como mostra o Quadro 5.2, sua variação fenotípica é associada a variações de deficiência no braço curto do cromossomo X. Em camundongos as fêmeas X0 e XX são férteis.

	Número de cromossomos	Constituição dos cromossomos sexuais	Número de corpos de cromatina sexual (Barr)	Fertilidade	Observações
<i>Habitus masculinos</i>	46	XY	0	+	Macho normal
	47	XYY	0	±	Macho
	47	XXY	1	-	Síndrome de Klinefelter: mentalmente retardado
	48	XXXY	2	-	Semelhante a Klinefelter
	49	XXXXY	3	-	Severamente retardado
	49	XXXYY	2	-	Semelhante a Klinefelter
	48	XXYY	1	-	Semelhante a Klinefelter
<i>Habitus femininos</i>	46	XX	1	+	Fêmea normal
	45	XO	0	-	Síndrome de Turner
	47	XXX	2	±	Síndrome do X triplo; mentalmente retardado
	48	XXXX	3	?	Mentalmente retardado
	49	XXXXX	4	?	Mentalmente retardado
<i>Mosaicos</i>	45/46	XO/XY	0	-	Aparência de ♂ ou ♀; ♂ Pseudo-hermafrodita
	45/46	XO/XX	0/1	-	Síndrome de Turner
	46	XX/XY	0/1	-	Hermafrodita verdadeiro
	46/47	XX/XXY	1	-	Síndrome de Klinefelter
	46/47	XX/XXX	1/2	-	Alguns são hermafroditas verdadeiros
	45/46/47	XO/XX/XXX	0/1/2	-	Semelhantes a Turner
<i>Mudanças estruturais</i>	45 + fragmento Xy		0	-	"Y deficiente"; pode ter habitus ♂ ou ♀
	45 + fragmento Xx		1 (pequeno)	-	"X deficiente" nenhum defeito mental sério
	46	X	1 (grande)	-	"Isocromossomo X" semelhante a Turner

Quadro 5.2 – Sexo no homem. Original de V. O. J. Miller, Am. J. Obstet. Gynecol., 90: 1078-1139, 1964. Modificada de Swanson, tab. 5.3.

5.1.5 Cromossomos acessórios

Nos cariótipos de plantas e de animais ocorrem cromossomos supranumerários apresentando pouca homologia com os cromos-

somos do conjunto haploide. Não se conhece a origem e a função dos cromossomos acessórios.

5.1.6 Fusão Cêntrica

A aneuploidia altera, com aumento ou redução, o número diploide de cromossomos. A fusão e fissão cêntrica podem, eventualmente, alterar o número de centrômeros mantendo constante o número de braços cromossômicos, com pequenas perdas de material cromático. A fusão é possível com dois cromossomos acrocêntricos, formando um cromossomo metacêntrico ou submetacêntrico, dependendo do tamanho dos cromossomos envolvidos na fusão cêntrica. O processo inverso é a dissociação ou fissão, formando dois cromossomos acrocêntricos, sem perda da atividade centromérica.

A fusão cêntrica entre cromossomos acrocêntricos é conhecida como translocação robertsoniana que estabelece “o número de cromossomos pode variar, e o número de braços é constante. Estes eventos já foram observados no processo de evolução dos cariótipos de vários grupos de animais, são exemplos os mussaranhos macho e fêmea, ver a Figura 5.1, e caracol marinho ver a Figura 5.2. Entre os grandes primatas existe uma variação acentuada entre o número de cromossomos acrocêntricos, mantendo constante o número diploide, Quadro 5.3.

Espécie	Num. diploide	Morfologia Cariotípica				
		Metacêntricos	Autossomos		Cromossomos sexuais	
			Grande	Pequeno	X	Y
<i>Pongo pygmaeus</i> (orangotango)	48	26	16	4	M	M
<i>Gorilla gorilla gorilla</i> (gorila das baixadas)	48	30	12	4	M	M
<i>Gorilla gorilla beringei</i> (gorila das montanhas)	48	30	12	4	M	?
<i>Pan troglodytes troglodytes</i> (chimpanzé)	48	34	8	4	M	A
<i>Pan troglodytes paniscus</i> (chimpanzé pigmeu)	48	36	8	2	M	A
<i>Homo sapiens</i>	46	34	6	4	M	A

Quadro 5.3 – Cariótipos em Primatas. Original de J.L. Hamerton e cols. Cytogenetics, 2: 240-263, 1963. Modificado de Swanson, tab. 5.4.

A fusão cêntrica pode unir o cromossomo X a cromossomos autossomos, alterando o padrão de autossômicos para ligados ao sexo, em adição, formar um novo cromossomo Y. Processo verificado, em pelo menos, 12 espécies de *Drosophila*, e em algumas outras moscas, nos escaravelhos, por exemplo, e na sub-família Morabinae, e os gafanhotos sem asa na Austrália.

Os cariótipos da truta arco-íris indicam que há fusão e dissociação cêntrica entre indivíduos de diferentes espécies e, nos tecidos de um mesmo indivíduo. O número diploide varia de 58 a 104 cromossomos, como mostra o Quadro 5.4.

Número diploide		58	59	60	61	62	63	64	65
Acrocêntricos		12	14	16	18	20	22	24	26
Embrião inicial			6	40	8	10	2	5	
1 mês	Baço	2	14	7					
	Rim	3	14				1		
	Fígado			3	19	22	3	6	1
8 meses	Baço		13	15	3				1
	Rim	10	10	4					
	Ovário ou	3	1	6	5	9	2		
	Testículos			19					
18 meses	Baço		19						
	Testículos		4	16		5		3	

Quadro 5. 4 – Cromossomos na Truta. Segundo S.Ohno, E. Faisst e M. T. Zenzes. Modificada de Swanson, tab. 5.5.

5.1.7 Euploidia

É a variação do conjunto haploide de cromossomos. Ela aparece nas formas haploide, diploide, triploide, tetraploide, octaploide, entre outras. A forma haploide tem um único genoma. A forma diploide tem dois conjuntos haploides, iguais ou diferentes.

Haploidia

A haploidia é, usualmente, considerada anormal. No entanto ela é normal nos estágios gametofíticos em plantas inferiores e nos machos de alguns insetos. Nos machos de abelhas melíferas, na primeira divisão meiótica os cromossomos migram para uma única célula viável. A segunda divisão meiótica é regular, consequen-

temente não há redução do número de cromossomos na meiose de machos haploides.

Autopoliploidia

Uma espécie diploide tem dois genomas AA, seu autotriploide é AAA que pode ser produzido pela fecundação de um gameta haploide por outro diploide que não sofreu redução na meiose, o autotetraploide é AAAA que pode ser produzido pela fecundação de dois gametas que não sofreram redução na meiose. As autodiploidias são raras em populações naturais. No entanto, podem ser obtidas em laboratório.

Os organismos autopoliploides possuem células maiores em tecidos ou órgãos.

Citologicamente, os autopoliploides são caracterizados e identificados pela ocorrência de multivalentes na meiose I.

Alopoliploidia

Um alotetraploide do tipo AABB pode ser gerado pela duplicação do número de cromossomos de um híbrido F1 entre as espécies A e B. A duplicação do número de cromossomos formando o alotetraploide AABB cria as condições necessárias para sua segregação regular, se a hibridação não envolver esterilidade, ou a viabilidade dos híbridos. É o que se observa no cruzamento experimental entre *Rhaphanus* e *Brassica*, são dois gêneros vegetais cujas espécies mais conhecidas popularmente são o rabanete e a couve, respectivamente. Este experimento indica que o mesmo pode ocorrer entre espécies na natureza.

O trigo é um hexaploide, $2n$ é 42, dos genomas A, B e D que foram relacionados com parentes selvagens. Na meiose ocorre a formação de bivalentes e gametas com 21 cromossomos. A poliploidia entre os vegetais pode representar um alto significado evolutivo entre esses organismos.

Poliploidia em Animais

Entre os animais, em relação ao que ocorre entre as plantas, a poliploidia pode ser muito limitada. Onde ela é conhecida, pode, eventualmente, estar relacionada a partenogênese.

Resumo

Discutiu-se a variação numérica dos cromossomos na célula. Sobre as aneuploidias que são variações do número de cromossomos do par. Aneuploidias autossômicas: trissomias, que trata da ocorrência de um cromossomo adicional ao mesmo par; monossomia, que a ocorrência de falta de um cromossomo no par. Aneuploidias dos cromossomos sexuais. Cromossomos acessórios. Fusão centrífrica, que reduz o número cromossômico mantendo constante o número de braços. Euploidias, que a variação no número n , isto é o conjunto haploide de cromossomos na célula, como importante mecanismos evolutivo, destacando-se, nos vegetais, haploidia, autopoliploidia, aloploidia e, poliploidia em animais.

Bibliografia

ALBERTS, Bruce; JOHNSON, Alexander; LEWIS, Julian; RAFF, Martin; ROBERTS, Keith; WALTER, Peter. **Célula**. Porto Alegre: Artmed, 2007.

GRIFFITHS, Anthony J. F.; WESSLER, Susan R.; LEWONTIN, Richard C.; GELBART, William M.; SUZUKI, David T.; MILLER, Jeffrey H. **Introdução à Genética**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

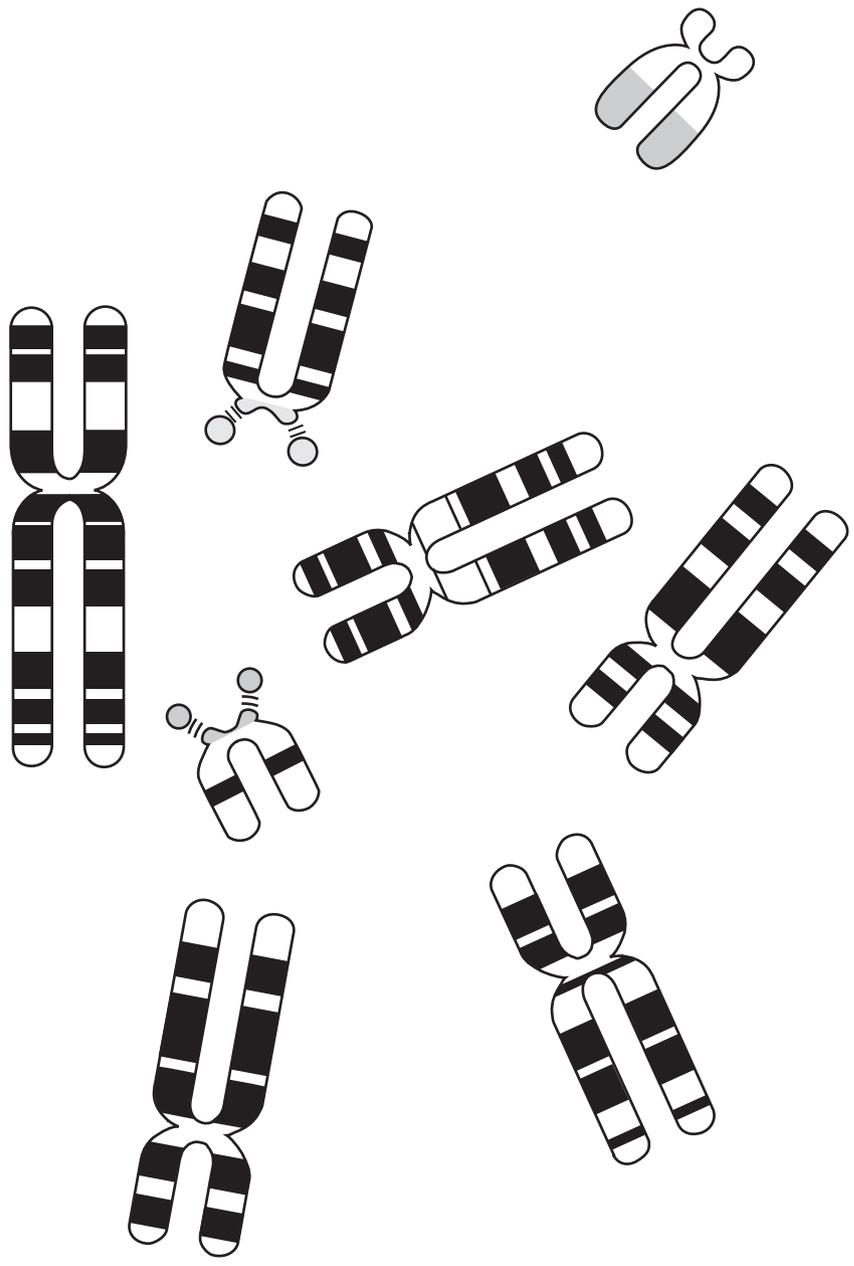
GUERRA, M. (Org.). **FISH - Conceitos e aplicações na citogenética**. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 2004.

KASAHARA, S. **Práticas de citogenética**. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 2003. v. 1. [Série Cadernos].

LORETO, E. L. S.; SEPEL, L. M. N. **Atividades experimentais e didáticas de biologia molecular e celular**. 2. ed. São Paulo: Sociedade Brasileira de Genética, 2003. v. 1. [Cadernos de biologia molecular e celular].

SWANSON, Carl Pontius; MERZ, Timothy; YOUNG, William J. **Citogenética**. São Paulo: USP, 1969.

CAPÍTULO 6



Cromossomos Humanos em Metáfase

Você poderá descrever a metodologia tradicional de obtenção de cromossomos humanos em metáfase, as síndromes envolvendo alterações numéricas e estruturais dos cromossomos 21, 18, 13, 5, Y e X, e suas principais consequências. Estudará a determinação e a diferenciação sexual masculina e feminina.

O passo inicial para estudar os cromossomos humanos em metáfase é importante saber como eles são obtidos. Em geral, os cromossomos podem ser estudados em fase da divisão celular, ou mesmo do ciclo celular, tanto em coleta *in vivo*, quanto em preparação *in vitro*. Em laboratórios de Citogenética Humana, em geral, prefere-se a cultura de células. Sejam elas de origem fetal, sanguínea ou epitelial. Para alcançarmos nossos objetivos, isto é, identificar os cromossomos, será abordada apenas cultura temporária de linfócitos, ver a Figura 6.1.

Usa-se, em geral, meio de cultura de células, a este adiciona: água tri-destilada para dissolução, bicarbonato de sódio como sistema tampão da atividade de divisão celular, penicilina G, estreptomomicina e micostatin para evitar a proliferação de microorganismos presente, naturalmente, no sangue. O meio assim preparado é filtrado em placas de celulose, distribuído em alíquotas em frascos estéreis hermeticamente fechados.

Para cultura de linfócitos usa, em geral, sangue venoso coletado com heparina estéril. Separar as hemácias por sedimentação natural, evitando a centrifugação. Usar só o creme leucocitário que se forma na interface das hemácias com o plasma, transferindo-o em gotas aos frascos com meio de cultura. Na sequência, adicionar fito-hemaglutinina com a finalidade de estimular a divisão dos linfócitos. Manter os frascos com as células em cultura em estufa de cultura de tecido, com temperatura constante de 37°C por 70/72 horas. Antes do final deste tempo, de 2 a 4 horas, adicionar colchicina, com a finalidade de interromper a continuidade da divisão celular na metáfase.

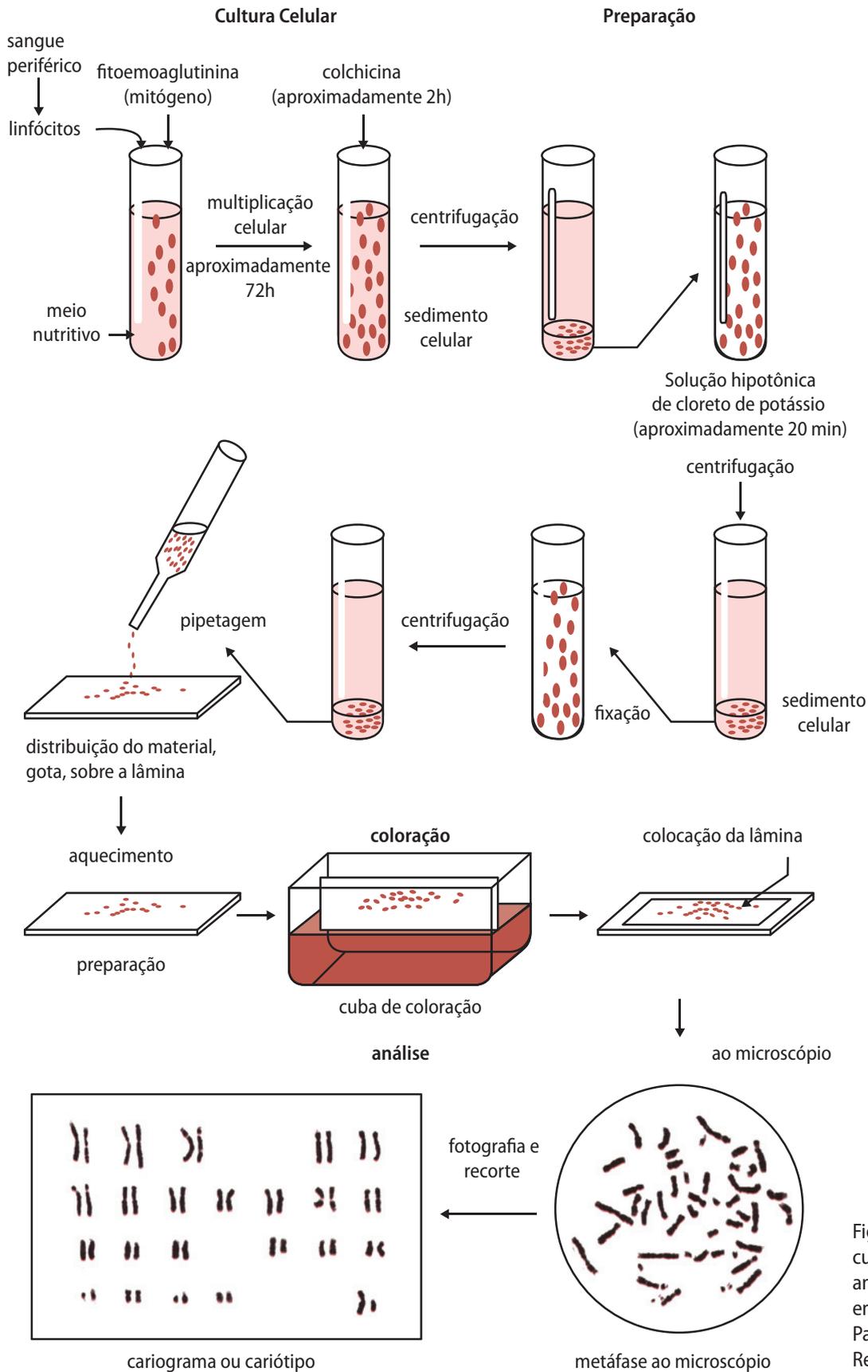


Figura 6.1 – Método de cultura de linfócitos para análise de cromossomos em metáfase. Fonte: Passarge, 1995. Redesenhado de Borges-Osório, Figura 4.3.

Primeiro Passo-a-Passo

1. Colocar heparina estéril na seringa ou tubo coletor de sangue;
2. Coletar sangue venoso;
3. Separar as hemácias do plasma por sedimentação natural, evitar centrifugação;
4. Descartar o plasma sobrenadante;
5. Usar o creme leucocitário rico em linfócitos, fração esbranquiçada sedimentar que separa o plasma das hemácias;
6. Transferir gotas do creme leucocitário para frascos com meio de cultura previamente preparados;
7. Adicionar fito-hemaglutinina ao frasco de cultura;
8. Levar o frasco de cultura para a estufa de cultura de células, a 37 graus centígrados, por 68 a 70 horas;
9. Adicionar colchicina ao frasco de cultura, ao final daquele tempo, mantendo-o na estufa por 2 a 4 horas;
10. Fazer a preparação citológica.

A preparação citológica é feita ao final do tempo da cultura, separando as células em suspensão do meio de cultura por centrifugação. As células são tratadas com solução hipotônica adequada com a finalidade de encher as células em mitose na fase de metáfase. Nesta fase a célula só tem a membrana plasmática sem a membrana nuclear. A hipotonização das células promoverá a distribuição dos cromossomos de forma homogênea por todo o seu interior. As células hipotonizadas são tratadas com uma solução de metano, como fixador. Em seguida as células, em suspensão, são transferidas para lâminas de microscopia por gotejamento. As lâminas são tratadas com corante específico para cromossomos, secada ao ar e observá-las ao microscópio óptico.

Segundo Passo-a-Passo

1. Separar as células em suspensão no meio de cultura por centrifugação;
2. Hipotonizar as células com solução adequada;
3. Fixar as células com solução de metanol;
4. Transferir as células em suspensão para lâminas de microscopia, por gotejamento, secar as lâminas ao ar;
5. Corar os cromossomos com corante específico, sobre as lâminas, secá-las ao ar;
6. Observar as lâminas coradas ao microscópio ótico.
7. Fazer a preparação citológica.

Os procedimentos aqui discutidos permitem identificar os cromossomos e analisar alterações numéricas e algumas estruturais maiores. As diferentes técnicas de bandeamentos cromossômicos e, marcadores fluorescentes permitem identificar aberrações cromossômicas menores e, são de grande valia no diagnóstico de importantes cromossomopatias.

O conjunto haploide de cromossomos humanos é constituído de 22 cromossomos autossômicos mais o cromossomo Y e/ou o cromossomo X. Logo, o seu conjunto diploide é constituído de 44 cromossomos autossômicos mais XX ou XY, ou seja, os cariótipos de mulher e homem são, respectivamente, 46,XX e 46,XY.

Os pares dos cromossomos autossômicos são numerados, em ordem decrescente de tamanho, de 1 a 22, e os cromossomos sexuais são denominados de X e Y. Os cromossomos são ordenados pelo tamanho e posição do centrômero nos grupos A, B, C, D, E, F, e G, na montagem do cariógrama, que é a forma de apresentação dos cariótipos. Esta é uma forma convencional e, sua acurácia dependerá do poder de resolução da técnica utilizada e, da capacitação técnica do laboratório.

- **Grupo A:** é o grupo dos cromossomos metacêntricos grandes. Ele é constituído pela ordenação dos pares 1, 2, 3, ver a Figura 6.2;
- **Grupo B:** é o grupo dos cromossomos submetacêntricos grandes. Ele é constituído pela ordenação dos pares 4, 5, ver a Figura 6.3;
- **Grupo C:** é o grupo dos cromossomos submetacêntricos médios. Ele é constituído pela ordenação dos pares 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 mais o(s) cromossomo(s) X, ver a Figura 6.4. O cromossomo X tem tamanho intermediário entre os cromossomos 6 e 7;
- **Grupo D:** é o grupo dos cromossomos acrocêntricos grandes. Ele é constituído pela ordenação dos pares 13, 14, 15, ver a Figura 6.5;
- **Grupo E:** é o grupo dos cromossomos submetacêntricos pequenos. Ele é constituído pela ordenação dos pares 16, 17, 18, ver a Figura 6.6;
- **Grupo F:** é o grupo dos cromossomos metacêntricos pequenos. Ele é constituído pela ordenação dos pares 19, 20, ver a Figura 6.7;
- **Grupo G:** é o grupo dos cromossomos acrocêntricos pequenos. Ele é constituído pela ordenação dos pares 21, 22 mais o cromossomo Y, se houver, ver a Figura 6.8.

6.1 Alterações nos Cromossomos Autossômicos

Pouco se conhecia sobre citogenética humana até 1956, quando Joe-Hin TIJO (1919-) e Albert LEVAN (1905-1998) desenvolveram as técnicas que permitiram o estudo dos cromossomos humanos. Em 1959, Lejeune demonstrou que a Síndrome de Down se devia a trissomia do cromossomo 21. Sabemos hoje que as anomalias cromossômicas constituem uma categoria importante de doenças genéticas. Elas estão relacionadas, principalmente, à deficiência mental.

A origem das alterações cromossômicas está relacionada com: idade materna avançada, genes predisponentes à não-disjunção dos cromossomos na divisão celular, doenças auto-imune, ra-

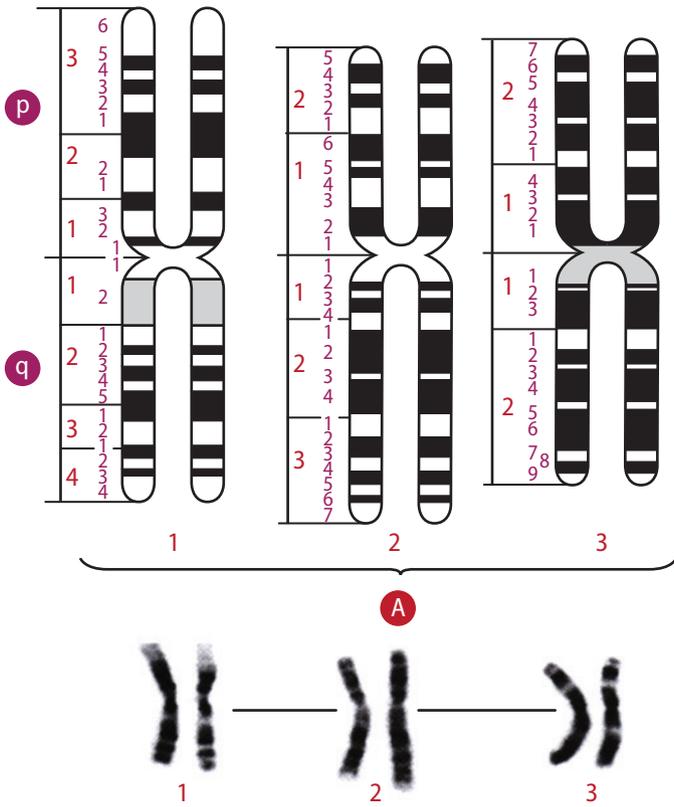


Figura 6.2 – Cromossomos do Grupo A. Redesenhados de Borges-Osório, Figura 4.5 e 4.15.

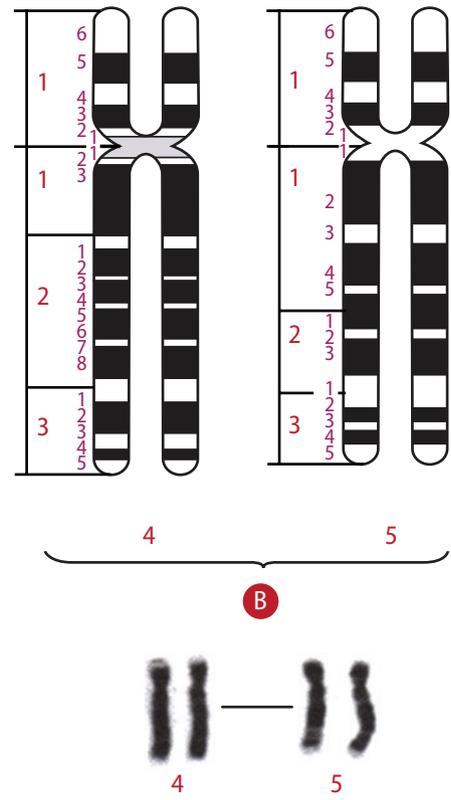


Figura 6.3 – Cromossomos do Grupo B. Redesenhados de Borges-Osório, Figura 4.5 e 4.15.

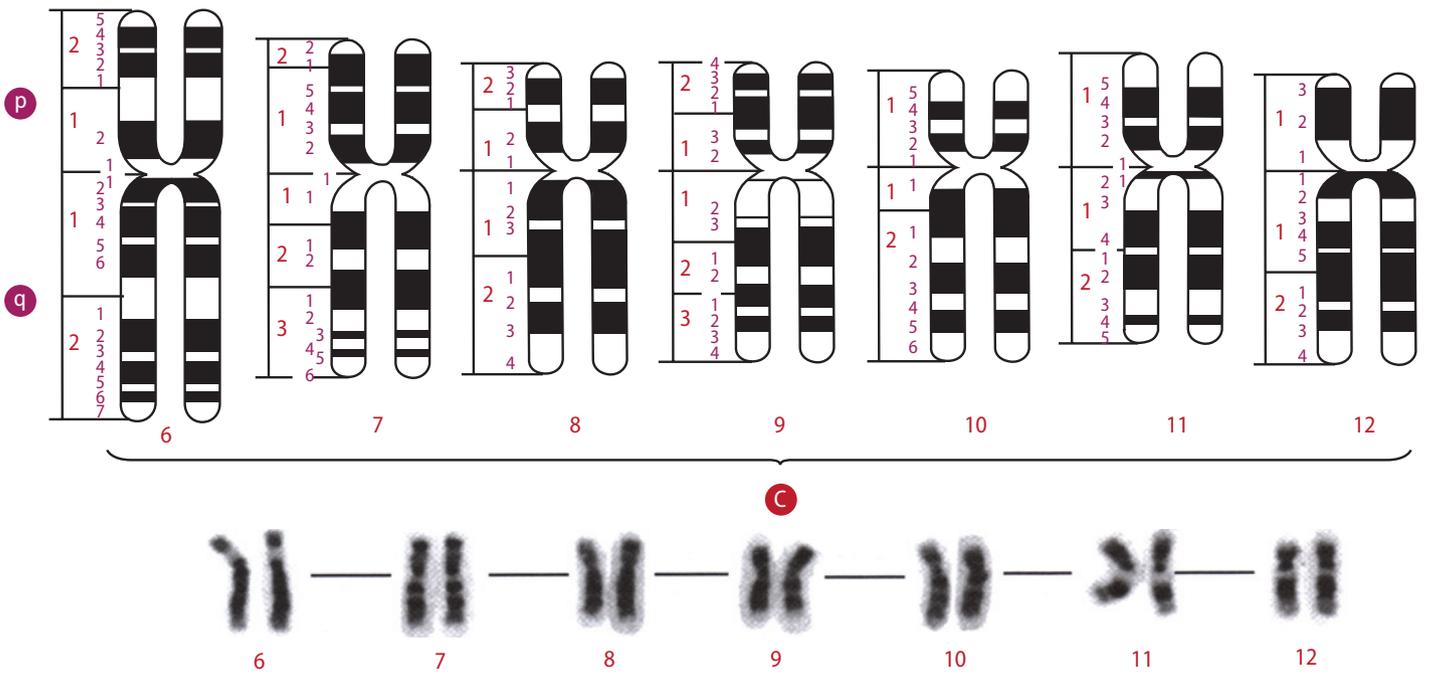


Figura 6.4 – Cromossomos do Grupo C. Redesenhados de Borges-Osório, Figura 4.5 e 4.15.

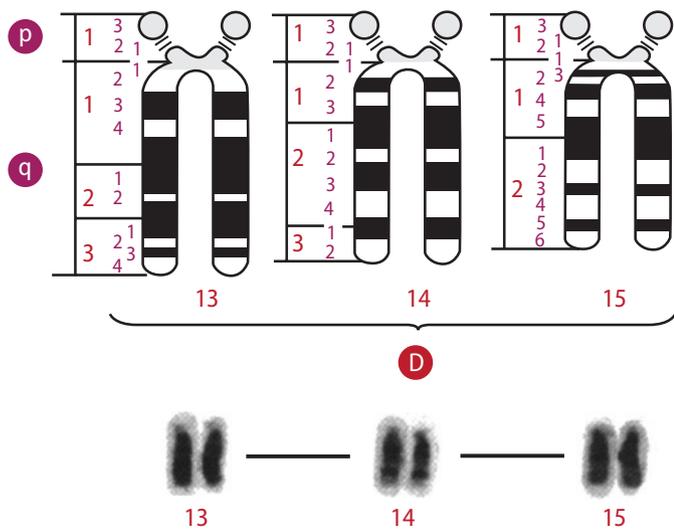


Figura 6.5 – Cromossomos do Grupo D. Redesenhadados de Borges-Osório, Figura 4.5 e 4.15.

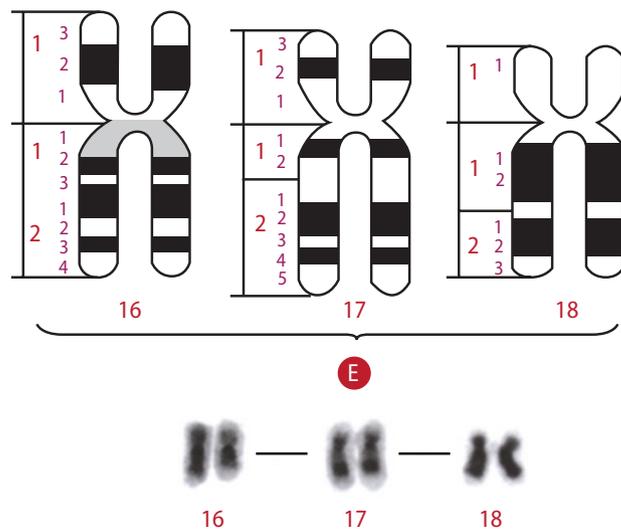


Figura 6.6 – Cromossomos do Grupo E. Redesenhadados de Borges-Osório, Figura 4.5 e 4.15.

- Bandas Q e G negativas ou de coloração clara
Bandas R positivas
- Bandas Q e G positivas
Bandas R negativas
- Bandas Variáveis

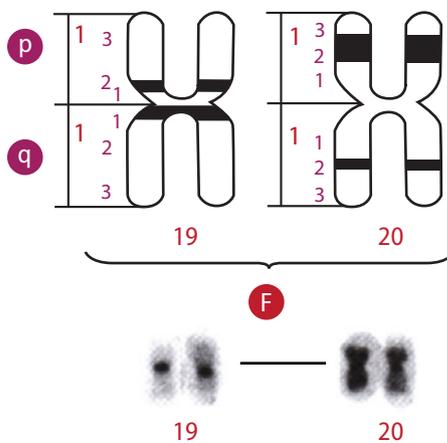


Figura 6.7 (à esquerda) Cromossomos do Grupo F. Redesenhadados de Borges-Osório, Figura 4.5 e 4.15.

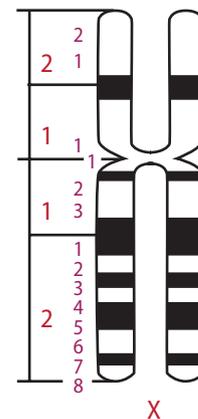
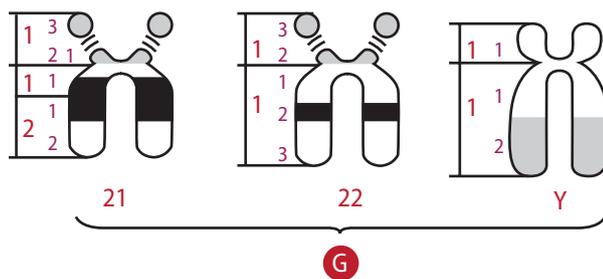
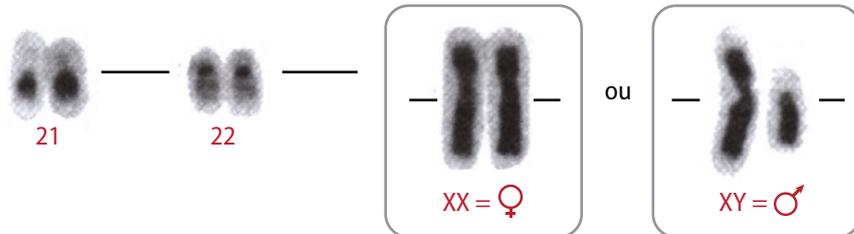


Figura 6.8 – Cromossomos do Grupo G. Redesenhadados de Borges-Osório, Figura 4.5 e 4.15.



dição ionizante, vírus, agentes teratogênicos e anormalidades cromossômicas.

As aberrações cromossômicas são classificadas em numéricas e estruturais. As aberrações numéricas são classificadas em euploidias e aneuploidias. A euploidia é alteração no número de Genoma. São os cariótipos haploide ou, monoploide ou n , triploide ou $3n$, tetraploide ou $4n$, octaploide ou $8n$. A aneuploidia é a variação do número de cromossomo de um ou mais pares.

São as nulissomia ou $2n-2$, monossomia ou $2n-1$, trissomia ou $2n+1$, tetrassomia ou $2n+2$, trissomia dupla ou $2n+1+1$. As aberrações estruturais alteram a distribuição ou a sequência dos genes ao longo do cromossomo. São elas: translocação unidirecional; translocação recíproca; translocação robertsoniana; inserção; deficiência ou deleção; inversão paracêntrica; inversão pericêntrica; cromossomo em anel; cromossomo dicêntrico e isocromossomo. A monossomia do X e Y é condição normal no homem e, a nulissomia do Y é condição normal na mulher.

A nomenclatura dos cromossomos e o registro das aberrações cromossômicas são feitos segundo normas de notação preconizadas pelas Conferências de Denver, em 1960; Londres, em 1963; Chicago, em 1966; Paris, em 1971; Estocolmo, em 1977; Edimburgo, em 1979, além de outros.

São modelos de estudo das aberrações autossômicas, entre outras, Síndrome de Down, Síndrome de Edwards, Síndrome de Patau, Síndrome do Miado do Gato.

6.1.1 Síndrome de Down

A Síndrome de Down, Síndrome da Trissomia do Cromossomo 21, foi descrita por John Langdon Haydon DOWN (1828-1896) sob o nome de *idiotia mongólica* em 1866. A trissomia do cromossomo 21 foi descrita por Jérôme Jean Louis Marie LEJEUNE (1926-1994), Marthe GAUTIER (-) e Raymond Alexandre TURPIN (1895-1988) em 1959, relacionando-a a Síndrome de Down.

A Síndrome do Down foi a primeira anomalia cromossômica descrita. Em 1960 havia 39 confirmações da etiologia da Síndrome de Down como sendo devidas a trissomia do cromossomo 21. A denominação mongolismo não deve ser usada.

As principais características, entre outras, são: Q.I. situado entre 15 e 50; apresentam uma boa capacidade imitativa e rítmica; são alegres; braquicefalia com a face achatada; fendas palpebrais oblíquas; pregas epicânticas, sobreposição proximal da pálpebra superior; cílios curtos e ralos; estrabismo convergente; nistágmo, movimento involuntário do globo ocular; nariz pequeno e achatado; língua protusa; palato ogival, dentição irregular; maxilar hipoplásico, pouco desenvolvido em relação a mandíbula; pavilhão auricular pequeno e dismórfico; pescoço curto e grosso; defeitos septais; pênis pequeno; clitóris e lábios vaginais pouco desenvolvidos; dedos curtos e grossos; prega única no quinto dedo; prega palmar transversal única; hálux afastado, dedo grande dos afastados; sindactilia, dedos colados um ao outro; baixa estatura; frouxidão dos ligamentos; hipotonia, tônus muscular baixo. Ver Figura 6.9.

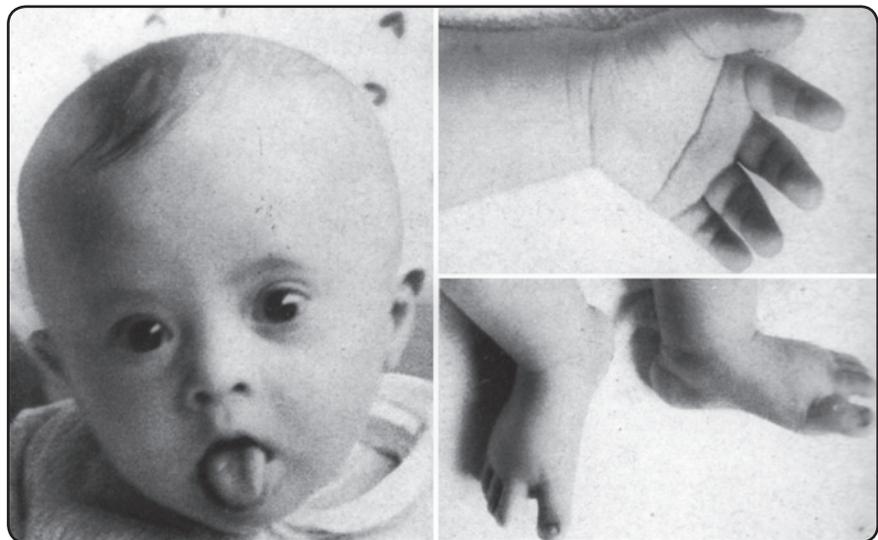


Figura 6.9 – Síndrome de Down: principais sinais. Original em Beçak, Figura 5.8.

A incidência, aproximada, da Síndrome de Down ao nascimento, na décima sexta semana de gestação e, entre a nona e a décima primeira semana de gestação em relação à faixa etária ou a idade materna é mostrada na Tabela 5.

Idade	Exame		
	Ao nascimento	16ª semana	9ª a 11ª semana
15/19	1/1.250
20/24	1/1.400
25/29	1/1.100
30	1/900
31	1/900
32	1/750
33	1/625	1/420	1/370
34	1/500	1/333	1/250
35	1/385	1/250	1/250
36	1/300	1/200	1/175
37	1/225	1/150	1/175
38	1/175	1/115	1/115
39	1/140	1/90	1/90
40	1/100	1/70	1/80
41	1/80	1/50	1/50
42	1/65	1/40	1/30
43	1/50	1/30	1/25
44	1/40	1/25	1/25
45 e +	1/25	1/20	1/15

Quadro 6.1 – Síndrome de Down: frequências ao nascimento, décima sexta semana de estação, nona a décima primeira semana de gestação. Originais de Hsu, 1998 e Gardner e Sutherland, 1996. Modificado de Thopson, quad. 10.1

A sobrevivência dos portadores da Síndrome de Down está relacionada ao nível de assistência à saúde que recebem.

A Citogenética na Síndrome de Down pode ser assim resumida: Trissomia do Cromossomo 21; Translocação Robertsoniana; Translocação 21q21q; Síndrome de Down em Mosaico; Trissomia Parcial do Cromossomo 21.

6.1.2 Síndrome de Edwards

A Síndrome de Edwards foi descrita por John Hilton EDWARDS (1928-2007) e colaboradores em 1960, como sendo devida a trissomia do cromossomo 18. A trissomia do cromossomo 18 foi a segunda aberração cromossômica descrita. O cariótipo é, em geral, 47,XX +18 ou 47,XY +18.

As mães dos portadores da Síndrome de Edwards têm, em geral, mais de 35 anos de idade. A incidência dessa Síndrome é da ordem de 1/8.000. Seus portadores morrem, em geral, na infância. E apresentam, entre outros, os seguintes sinais: hipodesenvolvimento físico e mental; hipertonia; boca pequena; palato ogival, micrognatia/retrognatia; orelhas dismórficas, mal formadas, com implantação baixa; pescoço curto; cardiopatias congênitas; criptorquidia, testículos não descem para bolsa escrotal; flexão anormal do indicador; calcanhares proeminentes; artéria umbilical única; apneia; rins em forma de ferradura; divertículo de Meckel, hérnia de intestino. Figura 6.10.

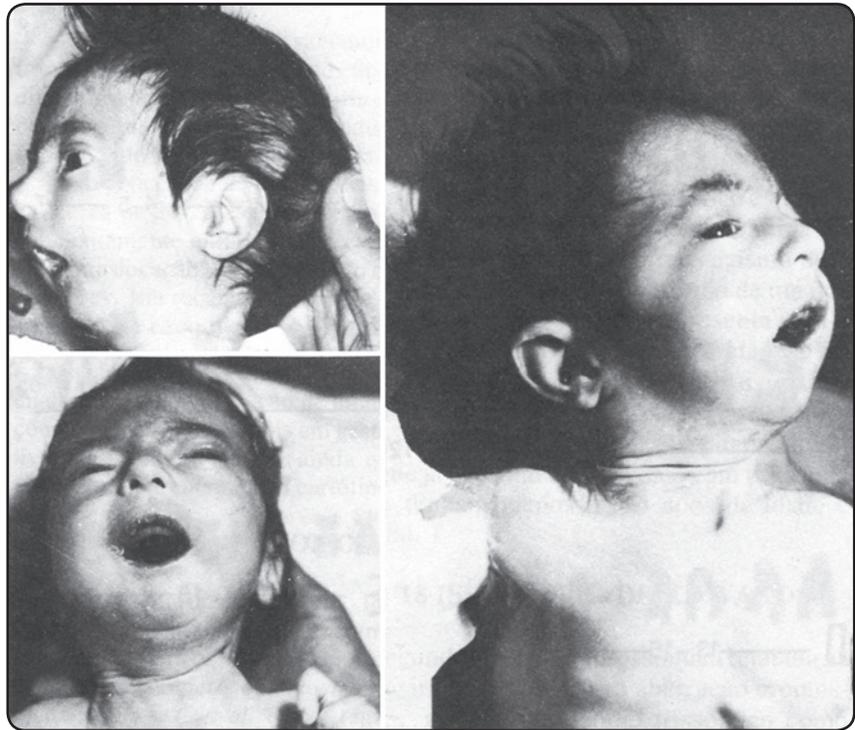


Figura 6.10 – Síndrome de Edwards: principais sinais. Originais de W. Pinto Jr. Modificados de Beiguelman, figura 7.6.

6.1.3 Síndrome de Patau

A trissomia do cromossomo 13 foi descrita por Klaus PATAU (1908-1975) e colaboradores em 1960. O cariótipo é, em geral, 47,XX +13 ou 47,XY +13 ou mosaico. Os portadores desta Síndrome morrem, em geral, até o segundo ano de vida. Eles apresentam, entre outros, os seguintes sinais: microcefalia; hipertelorismo ocular, distância interpupilar aumentada; microftalmia, globo ocular reduzido; anoftalmia, ausência de globo ocular; orelhas dismórficas com implantação baixa; pescoço curto; apneias prolongadas; cardiopatias congênitas; criptorquidia, testículos não descem para bolsa escrotal; polidactilia; polegares retroflexíveis; prega palmar transversal única; anomalias dos rins e vias urinárias; lábio e palato fendidos; ovários hipoplásticos; persistência da hemoglobina Gower 2. Figura 6.11.

A incidência é da ordem de 1/10.000, aumentando com o avanço da idade materna. Em mulheres com mais de 35 anos ela de 1/720.

6.1.4 Síndrome do 5p⁻

A Síndrome do 5p⁻ foi originalmente designada de Síndrome *du cri du chat* ou Síndrome do Miado do Gato. Ela foi descrita e diagnosticada por *Lejeune* em 1963.

A Síndrome do 5p⁻ é causada pela monossomia parcial do braço curto do cromossomo 5. Os seus portadores apresentam, entre outros, os seguintes sinais: choro típico; hipotonia muscular; microcefalia; pavilhão auricular dismórfico com ou sem implantação baixa; hipertelorismo ocular, distância interpupilar aumentada; fenda palpebral antimongoloide; pregas epicânticas, sobreposição proximal da pálpebra superior; palato ogival; micrognatia e/ou retrognatia, mandíbula menor e/ou com implantação anterior; clinodactilia; sindactilia; zigotactilia; prega palmar transversal única bilateral ou não; trirrádio axial com deslocamento distal; deficiência mental; hipotrofia muscular. Figura 6.12.

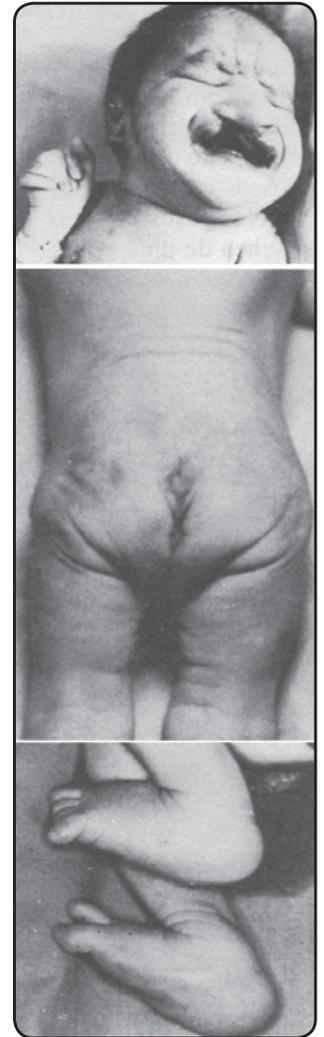


Figura 6.11 – Síndrome de Patau: principais sinais. Originais de W. Pinto Jr. Modificados de Beiguelman, figura 7.8.

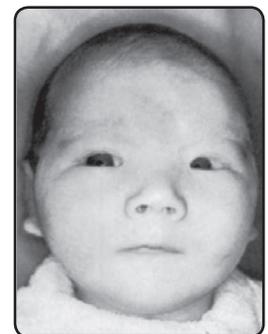


Figura 6.12 – Síndrome do 5p⁻: Originais de W. Pinto Jr. Modificado de Beiguelman, figura 7.12.

6.2 Determinação do Sexo, Diferenciação Sexual e Alteração dos Cromossomos Sexuais

A determinação do sexo na espécie humana é definida na fecundação pelo espermatozoide. Se na sua formação contiver o cromossomo Y, será determinada a formação de um zigoto 46,XY, e o fenótipo será masculino. Ao contrário, se ele contiver o cromossomo X, será determinada a formação de um zigoto 46,XX, e o fenótipo será feminino. Os homens são considerados heterogaméticos por produzirem dois tipos diferentes de gametas e as mulheres, ao contrário, são homogaméticas.

6.2.1 Diferenciação Sexual Normal e Anômala. Alterações dos Cromossomos Sexuais

O diagnóstico do sexo é definido pela aparência dos genitais externos. A criança ao nascer, se normal, e apresentar pênis e bolsa escrotal é classificada como do sexo masculino, ou se apresentar vagina é classificada como do sexo feminino, ao que pode ser chamado de *sexo genital externo*. Esta classificação é definida pelas aparências dos genitais externos, no entanto, Beiguelman (1986), demonstra que em muitos casos é necessário considerar outros critérios objetivos. É necessário, igualmente, que a aparência dos genitais externos tenha correspondência com o *sexo genital interno*, e o *sexo gonadal*. É importante que à presença de testículos e genitais masculinos corresponda o cariótipo 46,XY, e, ovários e genitais femininos corresponda o cariótipo 46,XX. Os cromossomos sexuais indicam, para cada cariótipo, o respectivo *sexo cromossômico*. Os núcleos interfásicos de células masculinas são cromatina X negativa e, cromatina Y positiva, o inverso ocorre com os núcleos interfásicos femininos, são cromatina X positivas e cromatina Y negativos, isso se dá o nome de *sexo nuclear*. A diferenciação hormonal, importante no desenvolvimento e aparecimento dos caracteres sexuais secundários, é definida como *sexo endocrinológico*. A aceitação, ou não, do indivíduo ao sexo que lhe é atribuído define o *sexo psicológico*. As ações da sociedade sobre as pessoas, aceitando-as em um outro sexo, define o *sexo social*.

6.2.2 Estado Sexualmente Neutro

O sexo do zigoto é definido na fecundação, o qual é sexualmente neutro anatomicamente até a 7ª semana de gestação. Na 6ª semana constata-se a presença de pregas gonadais; células germinativas primordiais, as quais são fontes das espermatogônias ou ovogônias. As gônadas embrionárias, até a 7ª semana, são indiferenciadas ou bissexuais. Os dutos de Wolff, que vão dar origem aos genitais masculinos e, os dutos de Müller, que dão origem aos genitais femininos, estão presentes, simultaneamente, até a 7ª semana de gestação.

6.2.3 Diferenciação Sexual Masculina

Ela se dá na presença do cromossomo Y, e por ação do antígeno HY que transforma a gônada bissexual em testículos e genitais internos e externos. As mulheres são antígenos HY negativas. Participam os hormônios antimüllerianos e testosterona.

6.2.4 Diferenciação Sexual Feminina

Ela é passiva e se dá na ausência do gene SRY, de hormônio antimülleriano e testosterona. Isto é, na ausência do cromossomo Y. A presença de dois cromossomos X íntegros, na ausência do cromossomo Y, é condição necessária para o desenvolvimento de ovários funcionais.

6.2.5 Determinação Anômala do Sexo

Os cariótipos 47, XXY, 48, XXYY, etc. determinam a formação de testículos azoospermicos, não produzem espermatozoides. O cromossomo Y supranumerário, acompanhado de um único cromossomo X não provoca, em geral, alterações sexuais. O cariótipo 45,X leva ao desenvolvimento de disgenesia ovariana. Os cariótipos 45,X ou 46,XX,q- determinam a esterilidade e constituem a disgenesia gonadal pura, mal formação das gônadas. Os mosaicos 45, X/46, XY; 45, X/47, XYY formam disgenesias gonadais mistas e, genitais externos ambíguos.

6.2.6 Pseudo-Hermafroditismo Feminino

Cariótipo 46,XX, leva ao desenvolvimento de ovários e dutos genitais femininos. Apresenta genitais externos masculinizados em grau variado. A Síndrome Adrenogenital apresenta herança autossômica recessiva.

6.2.7 Pseudo-Hermafroditismo Masculino

Apresenta cariótipo 46, XY, gônadas anormais. Na Síndrome da Feminilização Testicular ocorre genitália externa feminina, testículos localizados na região inguinal, vagina em fundo cego, amenorreia primária. É de ocorrência familiar.

6.2.8 Hermafroditismo

Apresenta cariótipos 46, XX ou 46, XX/46, XY, é a ocorrência de tecidos testicular e ovariano no mesmo indivíduo.

6.2.9 Síndrome de Turner

O cariótipo é 45, X. apresenta infantilismo sexual, baixa estatura e pescoço alado. Ver figura 6.13.

6.2.10 Síndrome de Klinefelter

O cariótipo é 47, XXY. Apresenta ginecomastia, microrquidia e azoospermia. Ver figura 6.14.

6.3 Cromossomo Mitocondrial

Quando se discute cromossomos é natural não considerar os cromossomos nas mitocôndrias, o que é compreensível, por ele ser considerado, na maioria das vezes, como um cromossomo em simbiose com o genoma dos eucariotos. Ao estudar os cromossomos em geral e, em particular, os



Figura 6.13 – Síndrome de Turner: principais sinais. Originais de Goodman e Gorlin. Modificado de Borges-Osório, figura 4.35.



Figura 6.14 – Síndrome de Klinefelter: principais sinais. Original de M.A. Ferguson-Smith, 1966. Modificado de Thopson, figura 10.17.

preliminarmente, os temas: a determinação do sexo, diferenciação sexual normal e anômala; seguidos de: determinação anômala do sexo cromossômico; pseudo hermafroditismo masculino e feminino; hermafroditismo; Síndrome de Turner; Síndrome de Klinefelter e cromossomo mitocondrial.

Bibliografia

ALBERTS, Bruce; JOHNSON, Alexander; LEWIS, Julian; RAFF, Martin; ROBERTS, Keith; WALTER, Peter. **Célula**. Porto Alegre: Artmed, 2007.

BEÇAK, Willy; FROTA-PESSOA, Osvaldo. **Genética médica**. São Paulo: Sarvier, 1973.

BEIGUELMAN, Bernardo. **Citogenética Humana**. Guanabara, 1986.

BORGES-OSÓRIO, Maria Regina; ROBINSON, Wanyce Miriam. **Genética Humana**. 2. ed. Artmed Editora. Porto Alegre, 2001.

FROTA-PESSOA, Osvaldo; OTTO, Paulo Alberto; OTTO, Priscila Guimarães. **Genética Humana e Clínica**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2004.

GRIFFITHS, Anthony J. F.; WESSLER, Susan R.; LEWONTIN, Richard C.; GELBART, William M.; SUZUKI, David T.; MILLER, Jeffrey H. **Introdução à Genética**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

GUERRA, M. (Org.). **FISH - Conceitos e aplicações na citogenética**. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 2004.

KASAHARA, S. **Práticas de citogenética**. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 2003. v. 1. [Série Cadernos].

LORETO, E. L. S.; SEPEL, L. M. N. **Atividades experimentais e didáticas de biologia molecular e celular**. 2. ed. São Paulo: Editora da Sociedade Brasileira de Genética, 2003. v. 1. [Cadernos de biologia molecular e celular].

NUSSBAUM, Robert L., MCINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F. **Thompson e Thompson: Genética Médica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

SWANSON, Carl Pontius; MERZ, Timothy; YOUNG, William J. **Citogenética**. São Paulo: USP, 1969.

THERMAN, E.; SUSMAN, M. **Cromosomas humanos: estrutura, comportamento y efectos**. 3. ed. Tradução de M. E. Drets. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 1996.