

MÓDULO 5 – GENÉTICA

1. GENÉTICA

Ramo da biologia que estuda o mecanismo de transmissão dos caracteres de espécies passados de uma geração para outra.

1.1 *Concepção pré-mendelianas sobre a hereditariedade*

A semelhança entre pais e filhos foi explicada de diversas maneiras ao longo da história:

- ✓ 1750. Teoria da pré-formação: um pequeno indivíduo estaria presente no esperma ou óvulo.

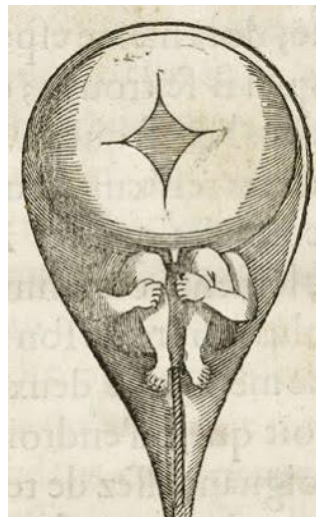


Figura 1 – Homúnculo

Fonte:

http://4.bp.blogspot.com/_4nUK2JSKPL0/SsyZ9uKvuHI/AAAAAAAAAGGA/ui4dsf1_cxk/s400/hom%C3%B4nculo+no+esperma_1694.jpg;

- ✓ 1759 O embrião se desenvolve a partir de uma matéria indiferenciada.
- ✓ 1868 - Charles Darwin: Teoria da Pangênese - os elementos sexuais continham partículas minúsculas, as gêmulas.

- ✓ 1858-1866: Gregor Mendel e os experimentos com ervilhas. Grande diferencial deste cientista foi combinar a biologia e a matemática. Sem dúvida, Mendel inaugurou a era da estatística nas ciências biológicas.
- ✓ 1900- Correns, Uries e Tschermak-Seysenegg desconheciam as leis de hereditariedade de Mendel. Com experimentos chegaram a mesmas conclusões que Mendel.

1.2 Princípios básicos que regem a transmissão de características hereditárias

Nos experimentos com ervilhas, Mendel constatou que os caracteres estudados manifestavam-se nas ervilhas descendentes, segundo regras que ele formou matematicamente.



Figura 2 – Gregor Mendel e as ervilhas

Fonte: <https://encrypted-tbn3.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcRIwafR0wP2TMj7VE3QLEFIIfG8CbT9xjs6i-5HxqAqtqDv8xuX;>

1.3 Leis de Mendel

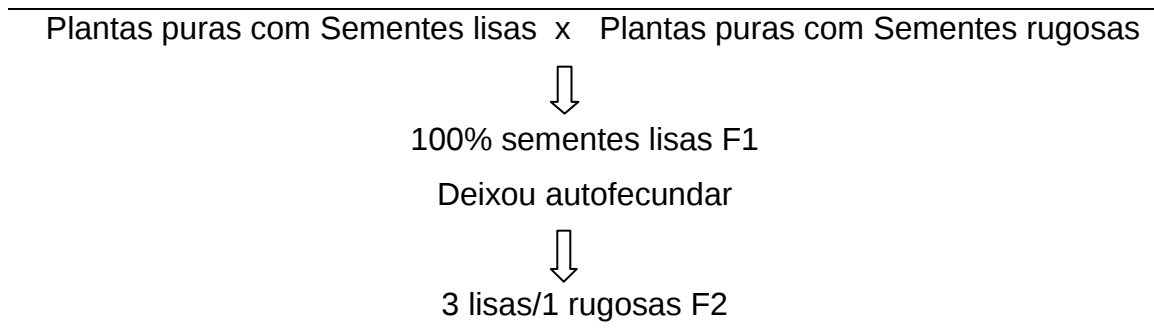
Ele chegou a estas conclusões antes mesmo de se conhecerem os cromossomos e os processo de divisão celular (mitose e meiose).

Cada caráter era determinado por um par de fatores (genes) existentes nas células dos organismos. Esses fatores por sua vez, seriam transmitidos aos descendentes pelos gametas. Entretanto, ocorria uma separação desses “fatores” durante o processo de formação dos gametas, de tal modo que cada gameta herdava apenas um “fator” de cada par.

“As células somáticas contêm fatores (genes) aos pares específicos para um determinado caráter; esses pares separam-se durante a formação dos gametas, de maneira que cada um dos gametas contém apenas um fator de cada par”

Exemplo: Herança da textura em ervilhas → 1 caráter: lisas ou rugosas

Mendel selecionou plantas puras de ervilhas e procedeu os seguintes cruzamentos:



Veja este esquema:

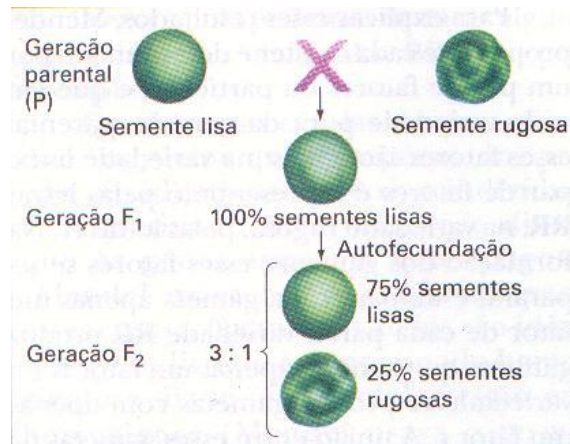


Figura 3 – Esquema dos cruzamentos das ervilhas

Fonte: <http://www.geocities.ws/biouerj/experimento5.jpg>;

Essa proporção se repetiu para os outros seis caracteres avaliados:

- ✓ Cor do albúmen da semente
- ✓ Cor do tegumento da semente
 - ✓ Forma das vagens
- ✓ Cor das vagens imaturas
 - ✓ Posição das flores
 - ✓ Altura da planta

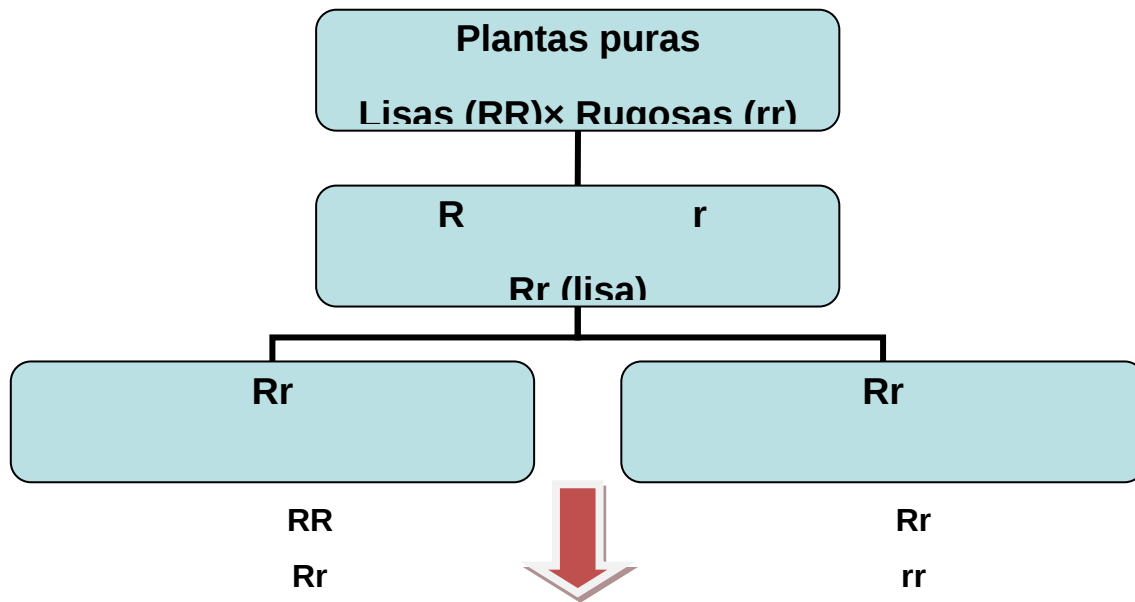
Esses resultados não eram casuais!

Observações de Mendel

- ✓ Na geração F₁ apenas uma das variedades da geração parenteral se manifestava. Já na geração F₂ as duas variedades da geração parenteral se manifestavam, mas a variedade que não ocorria em F₁ reaparecia em menor frequência em F₂.

Como explicar estes resultados??

Cada caráter é determinado por um par de fatores e em que cada variedade pura da geração parenteral esses fatores são iguais.



Plantas de ervilhas Verdes e Amarelas:

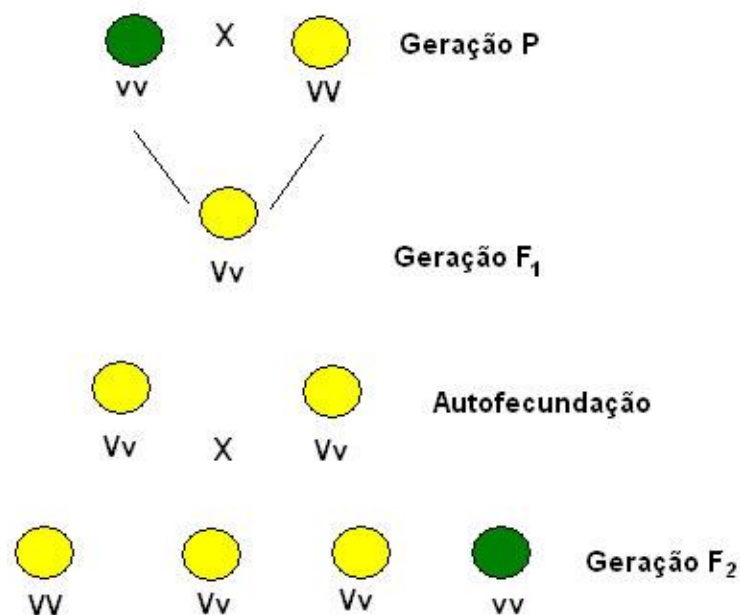


Figura 4 – Cruzamentos e gerações

Fonte: <http://mundoeducacao.bol.uol.com.br/upload/conteudo/images/cruzamento-de-Mendel.jpg>;

- ✓ **Genótipo:** constituição genética de um indivíduo.
- ✓ **Fenótipo:** características que se manifestam em um indivíduo.

1.4 A meiose e a 1ª Lei de Mendel

Mendel publicou seus achados sem ter qualquer noção sobre meiose. Em 1902, Sutton propôs que os fatores mendelianos (hoje chamados de genes), estariam localizados nos cromossomos.



Figura 5 - Sutton

Fonte: <http://www.nature.com/ng/journal/v33/n4/images/ng0403-449-l1.jpg>;

Em 1910, Morgan e seus colaboradores confirmaram as conclusões de Sutton e formularam a teoria cromossômica da herança.



Figura 6 - Thomas Morgan – ganhador do Prêmio Nobel

Fonte: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1933/morgan.jpg;

“Em cada espécie de ser vivo, o número de cromossomos é constante, e isso ocorre porque na formação dos gametas esse número é reduzido à metade e depois, na fecundação, restabelece-se o número inicial”.

Os cromossomos existem aos pares nas células de corpos de indivíduos (células somáticas diplóides) e cada par é formado por cromossomos homólogos.

Cromossomos homólogos: eles se separam, indo um cromossomo de cada par para uma célula filha, e, portanto haplóide.

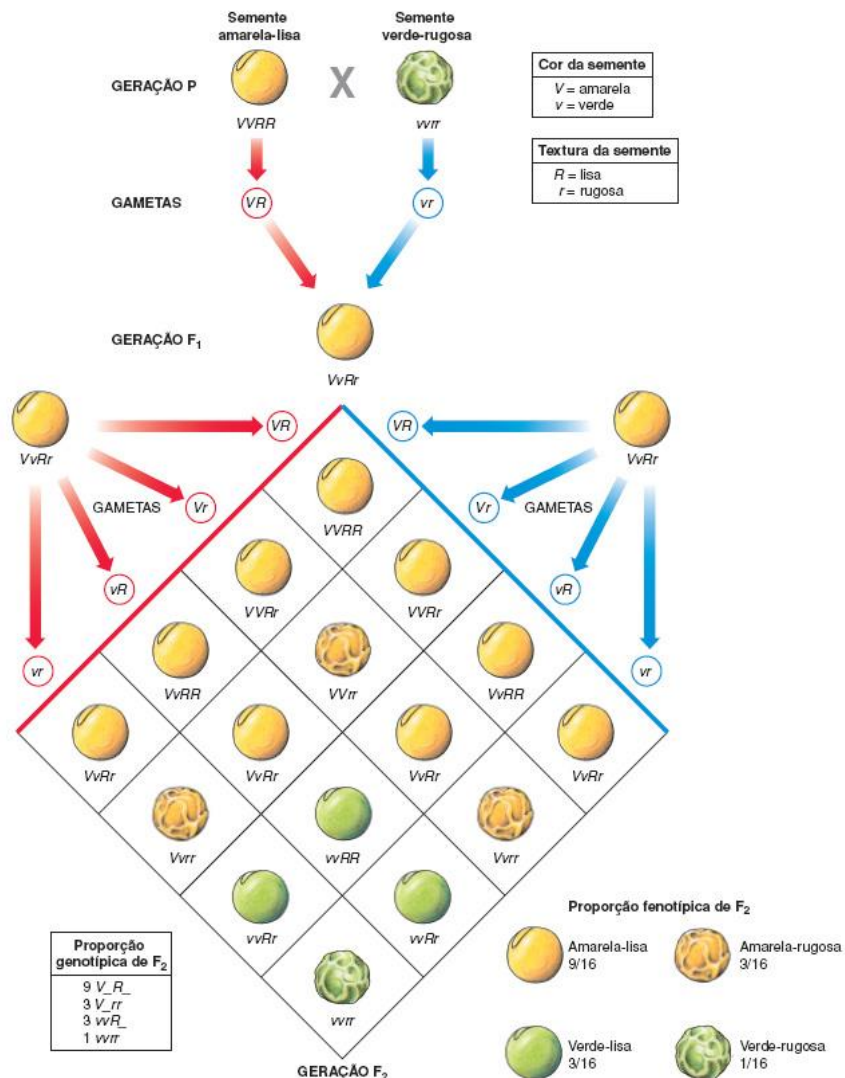


Figura 7 – Formação de gametas e proporções fenotípicas e genotípicas.

Fonte: <https://thinkbio.files.wordpress.com/2012/02/f22-19.jpg>;

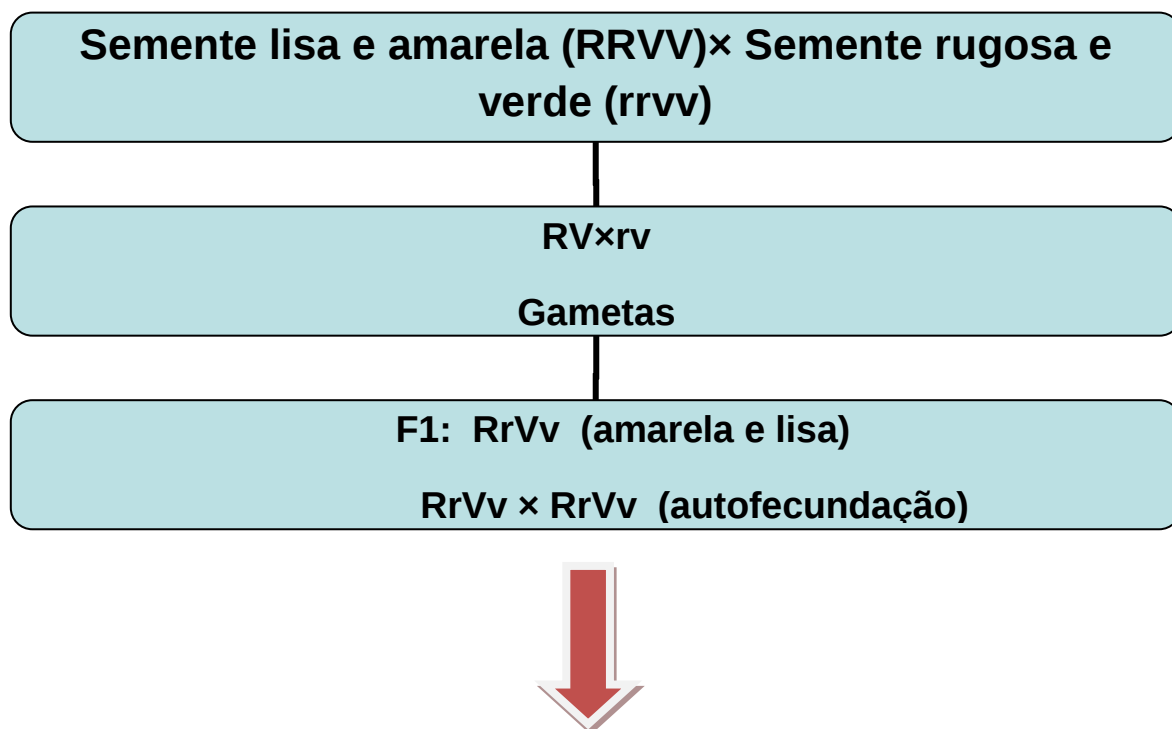
Características humanas que obedecem à primeira Lei de Mendel:

- ✓ forma do lobo direito
- ✓ capacidade de dobrar a língua
- ✓ polidactilia
- ✓ flexão de polegar
- ✓ sardas no rosto

Heranças simultâneas de duas ou mais características: Segunda Lei de Mendel

Na segunda lei de Mendel é analisada a herança concomitante de dois, três ou mais caracteres, falando-se assim, em di-hibridismo, tri-hibridismo ou poli-hibridismo.

Mendel deu prosseguimento a seus trabalhos analisando dois caracteres ao mesmo tempo: 2 pares de fatores, sendo cada par responsável por determinado caráter.



Gameta masculino/gameta feminino	RV	Rv	rV	Rv
RV	RRVV	RRVv	RrVV	RrVv
Rv	RRVv	RRvv	RrVv	Rrvv
rV	RrVV	RrVv	rrVV	RrVv
Rv	RrVv	Rrvv	rrVv	rrvv

9 lisa/amarela 3 lisa/verdes 3 rugosa/amarela 1 rugosa/verde

Cada caráter é determinado por um par de fatores que transmitem independentemente. Assim, Mendel supôs que os híbridos de F1 poderiam formar quatro tipos diferentes de gametas em iguais proporções:

25% RV: 25% Rv: 25% rV: 25% rv

1.6 **Enunciado Segunda lei de Mendel**

“Na formação dos gametas, o par de fatores responsável por uma característica separa-se independentemente de outro par de fatores responsáveis por outras características”

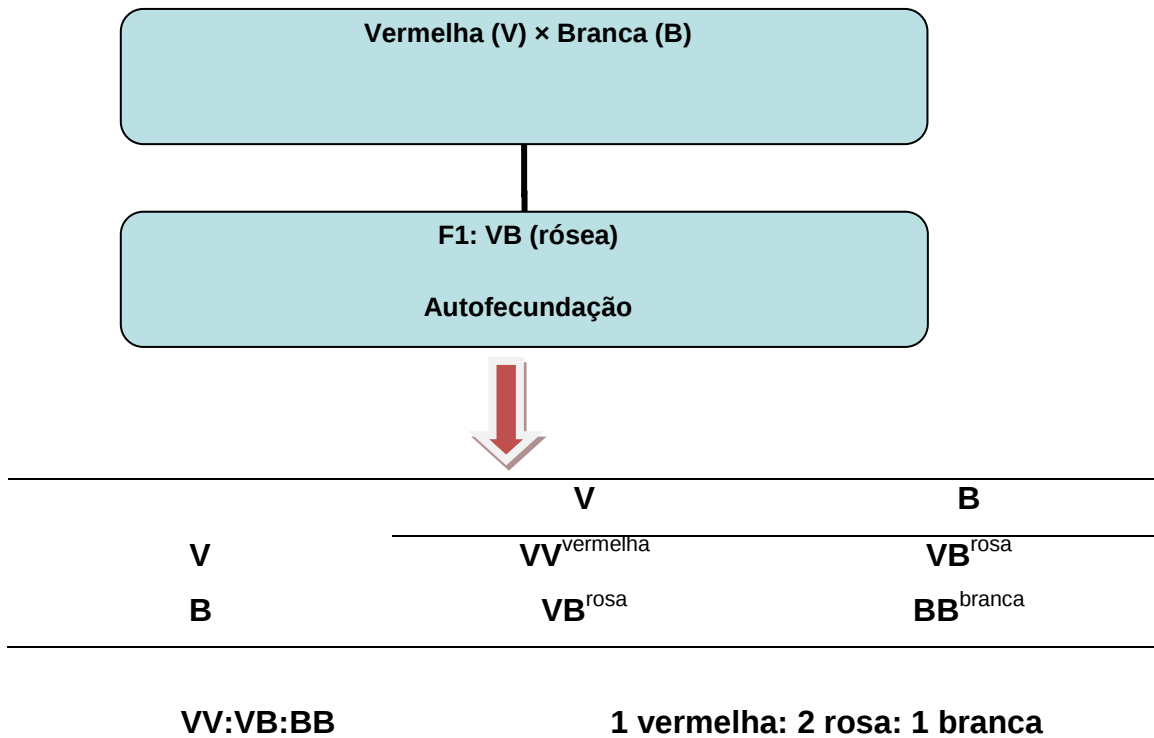
Com adaptação de conceitos:

Os pares de alelos localizados em cromossomos não homólogos separam-se independentemente na formação de gametas.

1.7 **Exceções a 1ª lei**

- ✓ Ausência de dominância: quando não há relação de dominância e recessividade entre os alelos de um gene responsável por uma característica surge no heterozigoto um fenótipo intermediário. Esses são os casos de herança intermediárias/dominância incompleta. Dessa forma, a

proporção genotípica é igual à fenotípica, pois cada genótipo manifesta um fenótipo diferente.



Veja o esquema:

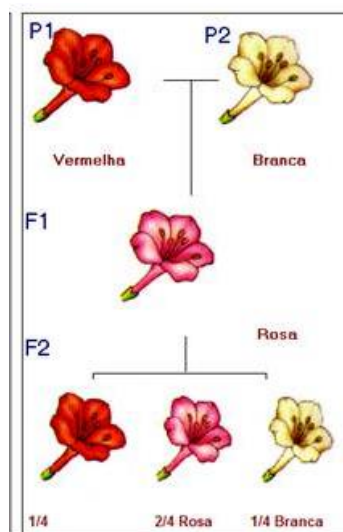
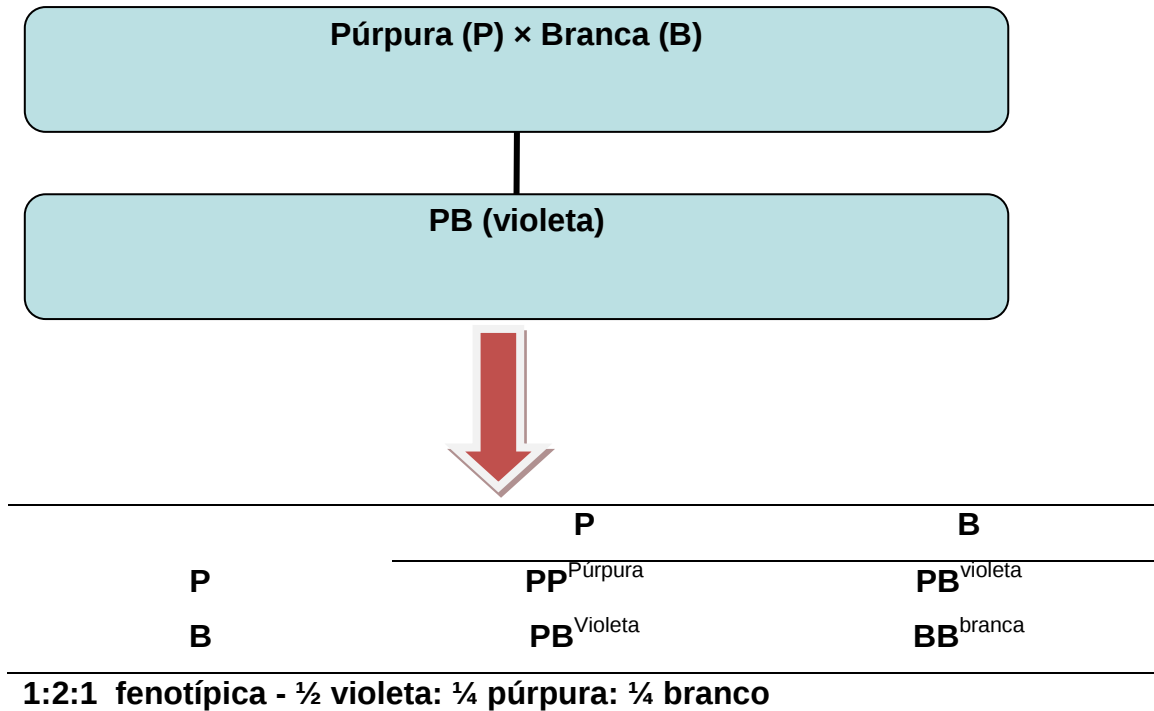


Figura 8 – Ausência de dominância

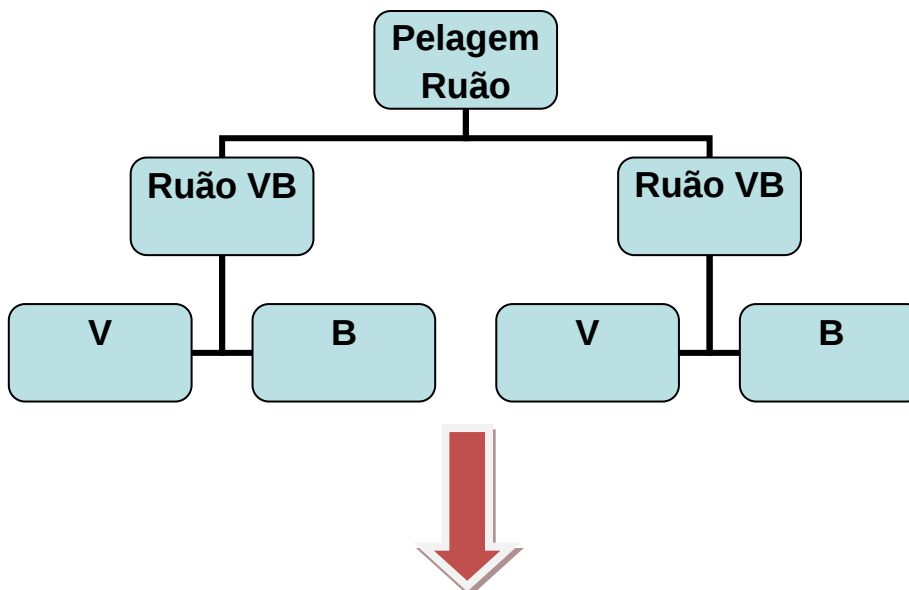
Fonte: http://www.ufv.br/dbg/LabGen/GBOL13_arquivos/image005.jpg;

Mais um exemplo de ausência de dominância:



- ✓ Codominância: em alguns casos em que os alelos não têm relação de dominância e recessividade entre si, o heterozigoto não apresenta um fenótipo intermediário, mas sim os dois fenótipos simultaneamente.

Exemplo: Cruzamento entre indivíduos de pelagem Ruão



Gametas	V	B
V	VV	VB
B	VB	BB

1VV (vermelho): 2VB (ruão): 1BB (branco)

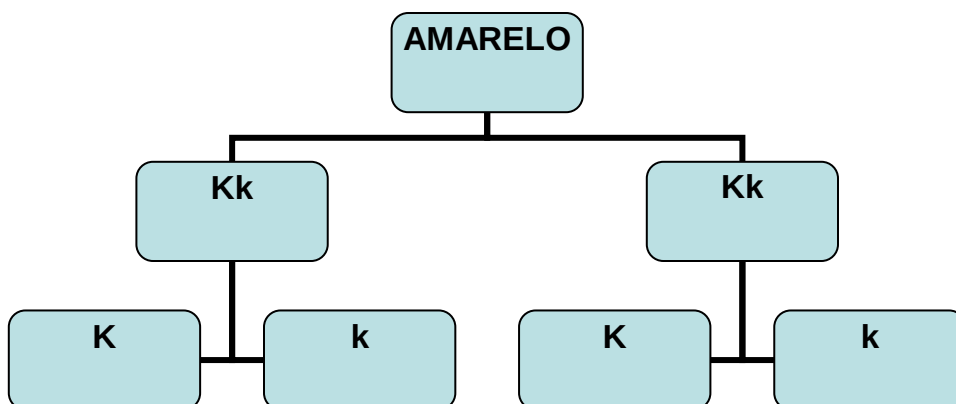


Figura 9 – Codominância

Fonte: <http://image.slidesharecdn.com/alelosmltiplos-110615072556-phpapp02/95/alelos-mltiplos-8-728.jpg?cb=1308122819>;

Alelos letais: alterações nas proporções do monohibridismo podem também ocorrerem em função dos alelos letais, que são alelos que provocam a morte dos indivíduos.

Exemplo: **Gene letal em camundongos**



KK, Kk, Kk, kk

KK= morte no útero

Kk= amarelo

kk= aguti

Proporção fenotípica: 2 amarelos: 1 aguti

O que é aguti?

Aguti é um pêlo no qual há mais de uma cor.

Veja o esquema:

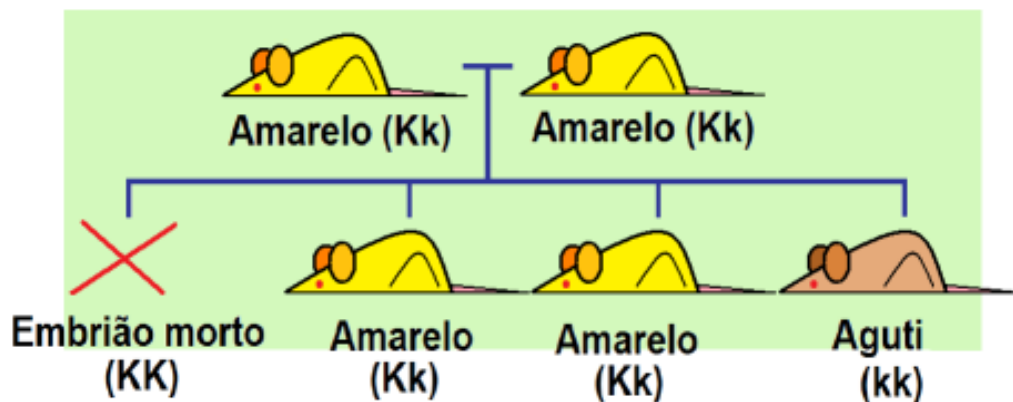


Figura 10 – Genes letais

Fonte: http://www.uel.br/pessoal/rogerio/genetica/respostas/figuras/gene_letal.png;

1.8 Quando a 2ª lei de Mendel não é válida

A segunda lei de Mendel não é tão geral quanto a primeira, limitando-se apenas a pares de alelos localizados em cromossomos não homólogos.

Grupos sanguíneos humanos:

Na espécie humana existem cerca de 20 sistemas humanos de classificação dos grupos sanguíneos. São sistemas que são transmitidos independentemente, pois os pares de alelo para cada um deles localizam-se em cromossomos não homólogos.

Consideremos 3 sistemas:

ABO	Rh		Mn	
Alelo múltiplo	Dominância completa		Codominância	
✓ São 3 alelos: I^A , I^B e i .	Genótipos	Fenótipos	Genótipos	Fenótipos
✓ São obtidos diferentes grupos sanguíneos: grupo A, grupo B, grupo AB e grupo O.	RR, Rr	Rh^+	$L^M L^M / MM$	Grupos M
	rr	Rh^-	$L^N L^N$ ou NN	Grupos N
✓ I^A é dominante sobre i			$L^M L^N / MN$	Grupo MN
✓ I^B é dominante sobre i				
✓ I^A e I^B codominantes				
✓ i é recessivo I^A / I^B				
✓ grupo A: genótipo ($I^A I^A$, $I^A i$)				
✓ grupo B: genótipo				

$(I^B I^B, I^B i)$

✓ grupo O: genótipo

(ii)

✓ grupo AB: genótipo

$(I^A I^B)$

Mais uma exceção à segunda lei:

Genes ligados: Morgan verificou que certos caracteres sempre ocorriam juntos, o que seria explicado pelo fato dos alelos ABCD estarem em um mesmo cromossomo.

Diz-se que esses alelos estão ligados ou que apresentam uma ligação ou linkage. Cada conjunto de alelos localizados em um cromossomo forma um grupo de linkage, pois são transmitidos conjuntamente.

Como os alelos ligados localizam-se em um mesmo cromossomo, eles não se separam na formação dos gametas, a não ser por crossing ou permutação.

Quando os genes estão ligados e não há permutação entre eles, formam-se apenas dois tipos de gametas em igual proporção.

- ✓ Permutação: a permutação cromossômica ou crossing over representa uma troca natural e recíproca de cromátides homólogas. Tal fenômeno viabiliza maior taxa de recombinação gênica, provocando além da mistura dos cromossomos paternos e maternos herdados da geração parental (P) também a permuta de genes alelos sobre esses cromossomos herdados (geração F1), transmitidos aos descendentes seguintes.

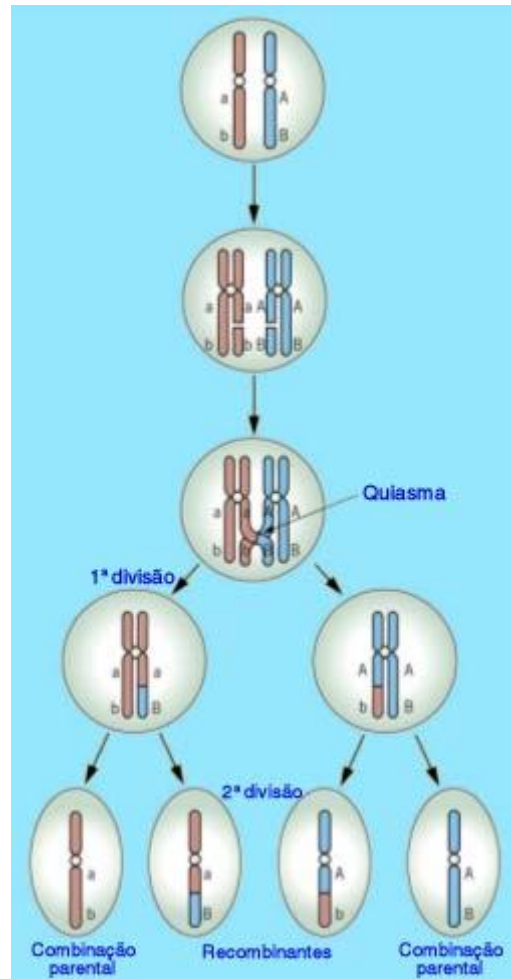


Figura 11 – Crossing over

Fonte: <http://www.sobiologia.com.br/figuras/Genetica/crossovr.gif>;

Doenças humanas oriundas de aberrações cromossômicas:

- **Síndrome de Down:** Esta síndrome ocorre devido a uma mutação numérica no cromossomo 21. Há mais de um cromossomo, portanto, esta é uma trissomia, ou seja, nas células há 3 cromossomos 21. Essa é a explicação para 95% dos casos de Down.
- A taxa de ocorrência desta síndrome é 1 caso a cada 700 nascimentos.

No entanto, esta síndrome também pode ocorrer devido a translocação e mosaico. Na translocação, o cromossomo extra 21 pode ficar aderido a outro cromossomo. Este fator ocorre em 3% dos casos.

Na alteração “mosaico” uma parte das células tem 46 cromossomos, outra parte tem 47 cromossomos. Esse fenômeno pode ocorrer durante as divisões de um zigoto normal. Isto é chamado de não disjunção mitótica.

Sintomas da Síndrome de Down:

- Braquicefalia (achatamento leve da cabeça)
- Passagens nasais estreitadas
- Pregas únicas nas mãos. Alterações datiloscópicas (digitais).
- Boca pequena com projeção da língua. Língua fissurada.
- Erupção dos dentes é retardada
- Pescoço largo e grosso
- Esterilidade nos portadores do sexo masculino
- Anomalias cardíacas e baixa imunidade – expectativa de vida reduzida

- **Síndrome de Turner:** Esta síndrome só afeta pessoas do sexo feminino. Nesta síndrome há a ausência de um cromossomo X no indivíduo. Logo, sua constituição cromossômica é XO. 75% dos casos são causados pela falta do cromossomo X no espermatozóide.

Desta forma, não há cromatina sexual, logo as mulheres portadoras são estéreis porque os ovários são rudimentares. Não há retardo mental.

- Taxa de ocorrência: 1 caso a cada 3500 nascimentos.

- **Síndrome de Klinefelter:** Esta síndrome só afeta pessoas do sexo masculino. Nesta síndrome há a presença de um cromossomo sexual a mais, o cromossomo X. Logo, a constituição cromossômica é XXY.

Os portadores desta síndrome são estéreis devido à atrofia dos testículos. Há deficiência mental e desenvolvimento de mamas.

- Taxa de ocorrência: 1 caso a cada 500 nascimentos.

2. Transplantes

É um tratamento que consiste na substituição de um órgão ou de um tecido doente de uma pessoa (chamada de receptor) por outro sadio de um doador vivo ou falecido. Normalmente trata-se do último recurso terapêutico para tratar várias doenças crônicas terminais como insuficiência cardíaca ou renal. No mundo, o primeiro transplante renal no homem foi realizado em 1933 por Voronoy. Em 1967, ocorreu o primeiro transplante cardíaco e em 1963 o primeiro de fígado. No Brasil, o primeiro transplante ocorreu em 1968.

Hoje, mais de 90% dos transplantes são realizados via SUS.

A prevenção da rejeição pode ser feita por meio de testes prévios comparando-se os antígenos de histocompatibilidade do doador com os do receptor e por meio de terapia imunossupressora (ou ambos). As células T são as grandes responsáveis pelas reações de rejeição de transplantes.

A rejeição pode ser:

- ✓ Hiperaguda (ocorre poucas horas após o transplante).
- ✓ Aguda (ocorre dentro de alguns dias em receptores não tratados ou meses/anos após a interrupção da imunoterapia).
- ✓ Crônica (não é passível de reversão com a terapêutica instituída. Pode surgir em poucas semanas após o transplante): Frequente em transplantes renais.

Órgãos que podem ser transplantados: **pulmões, córnea, coração, fígado, rins, medula, ossos e cartilagens, pâncreas, pele, vasos sanguíneos.**



Figura 12 – Publicidade envolvendo transplantes

Fonte: <https://encrypted->

[tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcR45BND3rBagK9QIkhuRJ2lzEgmKchq5lXQiKLlallAiGkha](https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcR45BND3rBagK9QIkhuRJ2lzEgmKchq5lXQiKLlallAiGkha)
[zeyQ;](https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcR45BND3rBagK9QIkhuRJ2lzEgmKchq5lXQiKLlallAiGkha)

ÓRGÃO POR ENCOMENDA

Como cientistas recriaram um fígado usando células reprogramadas

1 AMOSTRA

> Uma parte de **tecido de pele humana** é tratado em laboratório para se transformar em células “pluripotentes”, que podem ser reprogramadas

2 PROTEÍNAS

> Em um pires de laboratório, as células são tratadas com “fatores de crescimento”, **proteínas especiais** que as transformam em células hepáticas

3 MISTURA

> Para fazer com que as células se organizem em um órgão funcional, os cientistas as misturam com **células de vasos sanguíneos** e as fazem proliferar

4 ESTRUTURA

> Espontaneamente, as células se reorganizam e formam pequenos **“brotos hepáticos”**, estruturas que, em embriões, surgem do intestino para formar o fígado

5 IMPLANTE

> Para saber se os brotos criados em laboratório podem se desenvolver até formarem fígados funcionais, os cientistas os **implantaram em camundongos doentes**

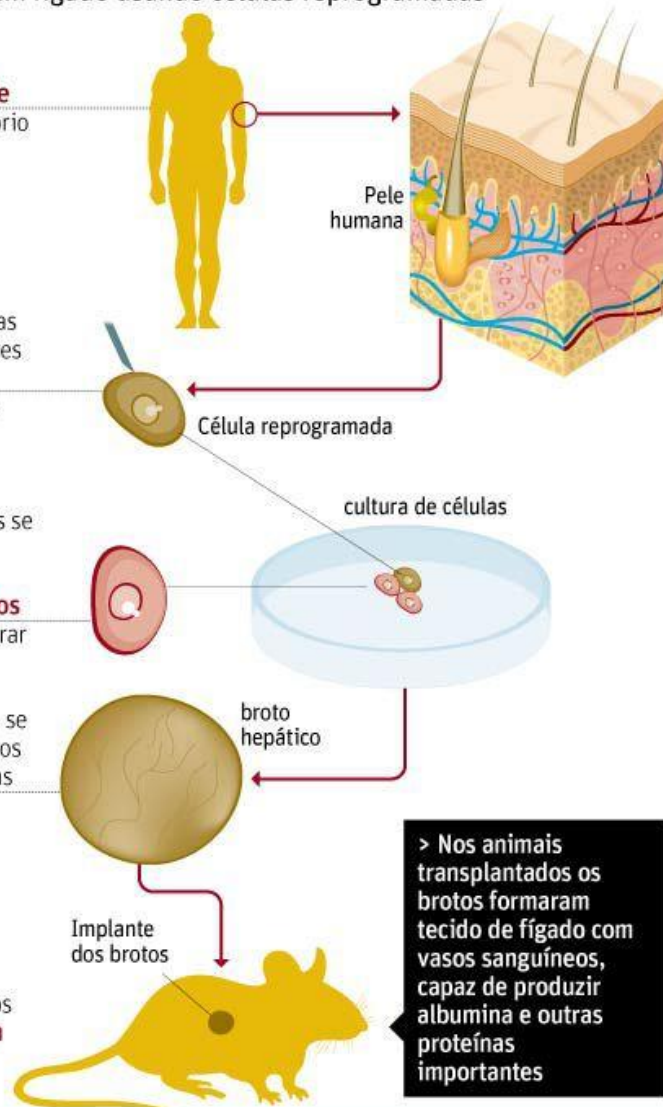


Figura 13 – Criação por órgãos por meio de células reprogramadas

Fonte: <https://megaarquivo.files.wordpress.com/2013/12/fc3adgado.jpeg?w=700>;

3. Doenças auto-imunes

São doenças que surgem quando a resposta imunitária é efetuada contra alvos existentes no próprio indivíduo. Respostas autoimunitárias são frequentes, porém transitórias e reguladas.

A autoimunidade como causadora de doença não é frequente, uma vez que existem mecanismos que mantêm um estado de tolerância aos epitopos do próprio organismo.

Exemplos de doenças autoimunes:

- ✓ Lúpus eritematoso sistêmico (LES)
- ✓ LES e síndrome de Sjogren
- ✓ poliomielite/dermatomiosite
- ✓ doença mista do tecido conjuntivo
- ✓ grânulo matose de Wegener
- ✓ poliangite microscópica
- ✓ esclerose sistêmica

Veja algumas informações a respeito de doenças auto-imunes:

- Dermatomiosite



Figura 14 – Sintoma de dermatomiosite

Fonte: <http://www.derme.org/boletins/dermatomiosite1.jpeg>;

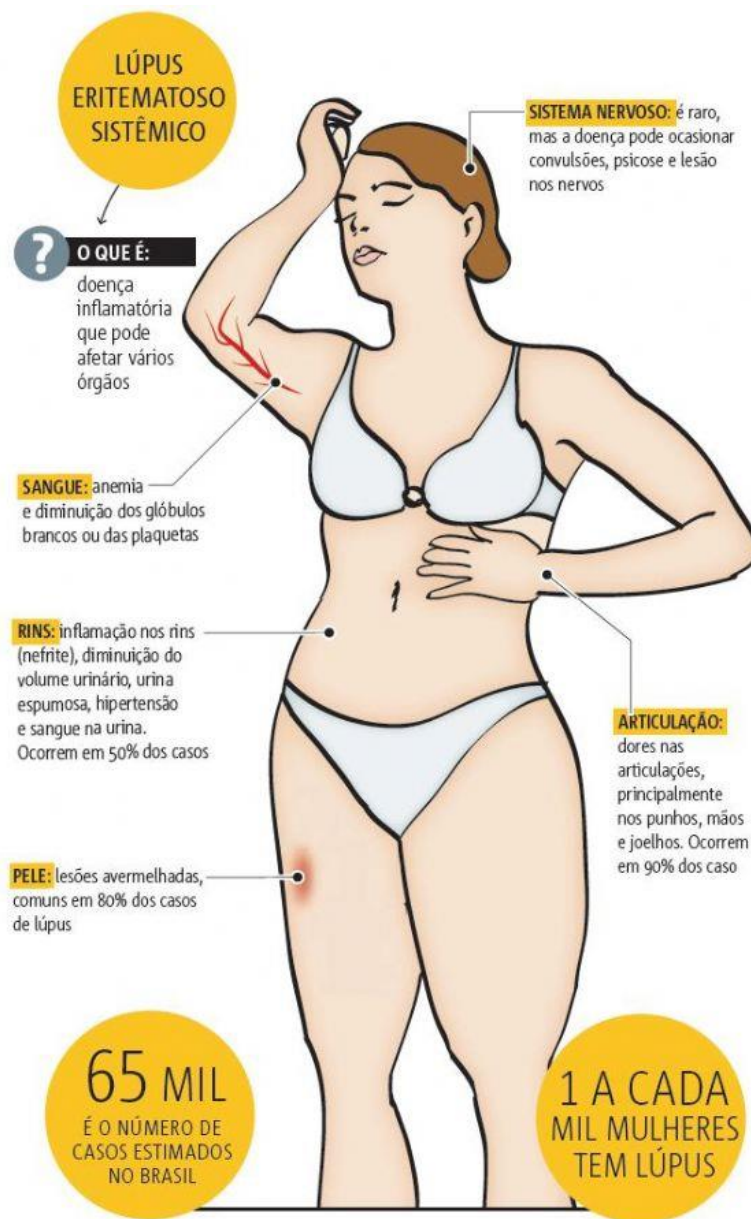


Figura 15 – Lúpus

Fonte: http://imagem.band.com.br/f_151185.jpg

4. Antígenos/Anticorpos

O sistema imune corresponde ao conjunto de células, tecidos, órgãos e moléculas que humanos e outros seres vivos usam para a eliminação de agentes ou moléculas estranhas, inclusive o câncer, com a finalidade de se manter a homeostasia do organismo.

Células que participam do sistema imunológico: **leucócitos, macrófagos, sistema fagocitário mononuclear, células dendríticas, granulócitos (leucócitos polimorfonucleares), neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastócitos, linfócitos B e T.**

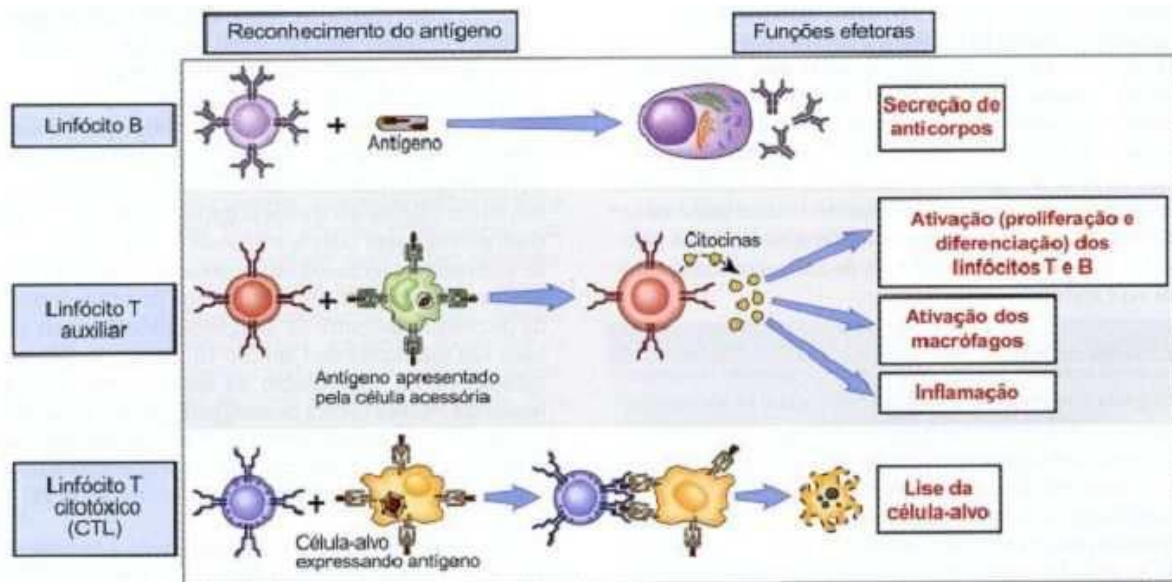


Figura 16 – Células imunológicas

Fonte: <http://s3.amazonaws.com/magoo/ABAAABvLYAG-21.png>;

Órgãos linfoides:

- ✓ Centrais: medula óssea vermelha/timo. Durante a vida intrauterina, o fígado fetal desempenha o papel que a medula óssea vermelha passa a desenvolver plenamente após o nascimento.
- ✓ Periféricos: nódulos linfáticos, baço e tecido linfoides associados a superfície das mucosas

O exército de defesa

Fontes produtoras de células do sistema imunológico

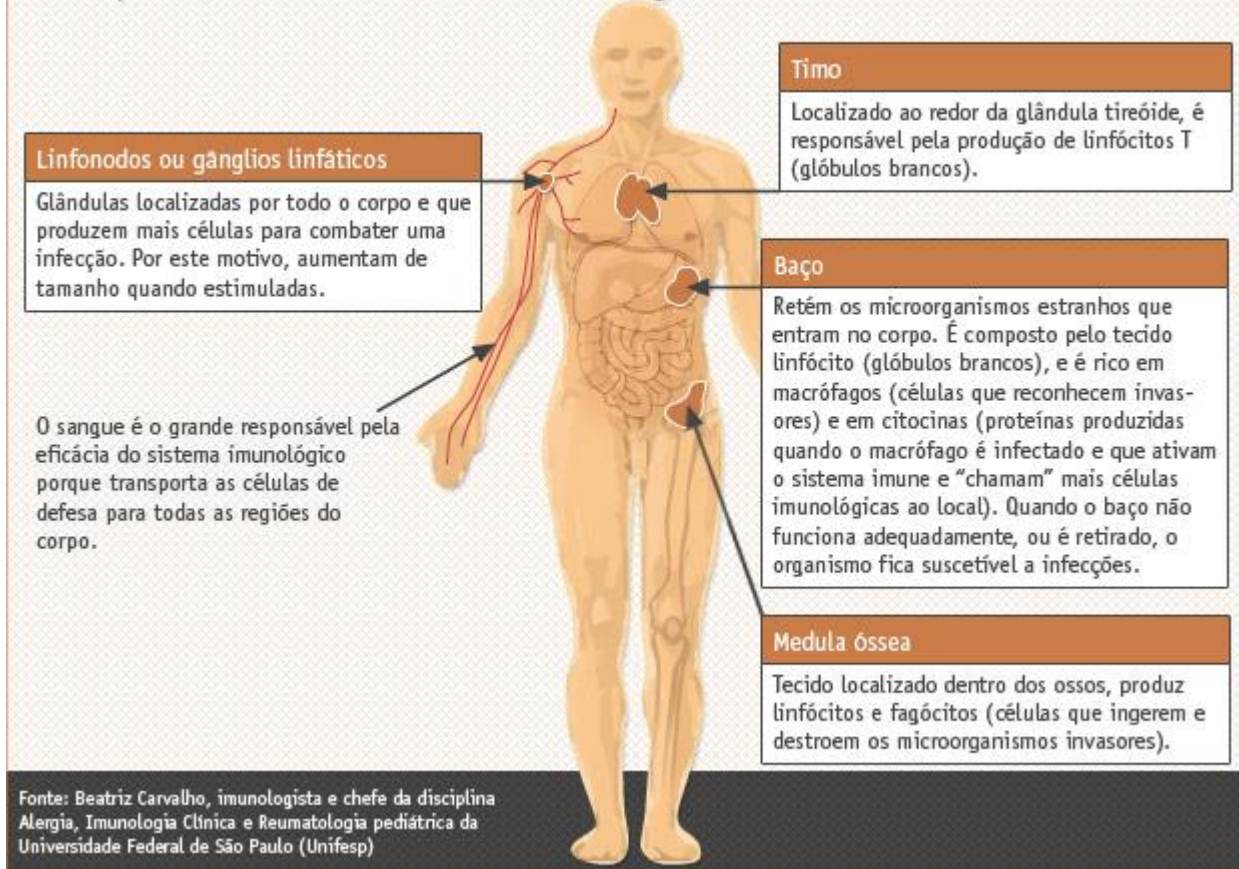


Figura 17 – Fontes de células do sistema imunológico

Fonte: http://4.bp.blogspot.com/-s02ypVsfREw/UQmz8XRP-ZI/AAAAAAAAAC1w/ECD_bup_Y40/s640/imunologico.jpg;

Anticorpos: são proteínas que reconhecem um antígeno de forma específica e com alta afinidade. São produzidos pelos linfócitos B, que se originam na medula, sendo distribuídos pelo organismo por meio do sistema linfóide.

Antígenos: qualquer substância que pode ser especificamente ligada a uma molécula de anticorpo. Quando os antígenos são macromoléculas estas possuem regiões específicas de ligação ao antígeno, chamado epitopo.

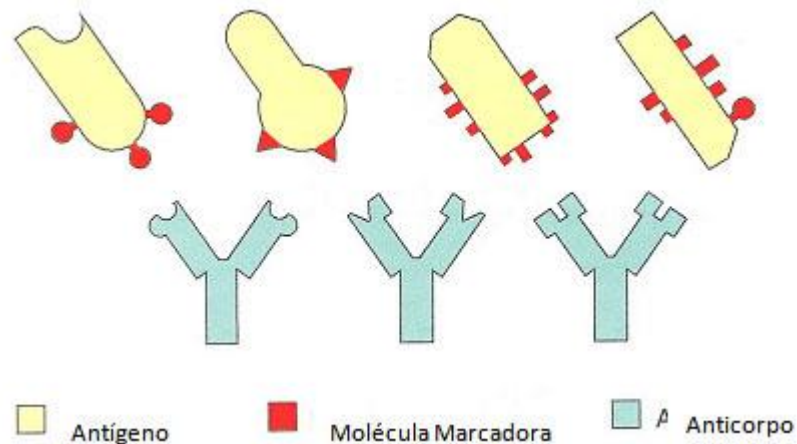


Figura 18 – Antígenos e anticorpos

Fonte: <http://www.estudopratico.com.br/wp-content/uploads/2015/02/antigenos-e-anticorpos.jpg>;

Neoplasias e influência de fatores ambientais: As causas de câncer são variadas. Estes fatores normalmente são externos (tabagismo, hábitos alimentares, alcoolismo, hábitos sexuais, medicamentos, fatores operacionais, radiação solar) ou internos (genética) ao organismo e estão em interação constante.

Veja esta estatística: de todos os casos, 80 a 90% dos cânceres estão associados a fatores ambientais:

- ✓ cigarros: câncer de pulmão
- ✓ exposição excessiva ao sol: câncer de pele
- ✓ vírus: leucemia

Estes fatores de riscos ambientais de câncer são denominados cancerígenos/carcinógenos/ carcinogênico. Esses fatores atuam alterando a estrutura genética (DNA) das células.

Tumores benignos x malignos

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer consiste em uma perda de controle da divisão celular. Este crescimento descontrolado invade e altera o funcionamento de outros órgãos.

Veja as principais diferenças entre tumores malignos e benignos:

Tumor benigno	Tumor maligno
Formado por células bem diferenciadas (semelhantes às do tecido normal); estrutura típica do tecido de origem	Formado por células anaplásicas (diferentes das do tecido normal); atípico; falta diferenciação
Crescimento progressivo; pode regredir; mitoses normais e raras	Crescimento rápido; mitoses anormais e numerosas
Massa bem delimitada, expansiva; não invade nem infiltra tecidos adjacentes	Massa pouco delimitada, localmente invasivo; infiltra tecidos adjacentes
Não ocorre metástase	Metástase frequentemente presente

Figura 19 – Diferença entre tumores malignos e benignos

Fonte: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf;

A estimativa do INCA é de 500.000 casos de câncer a cada ano no Brasil.

Quais são os principais tipos de câncer?

- Cavidade oral (boca)
- Colon e reto
- Estômago
- Esôfago
- Mama (segundo mais freqüente no mundo)
- Pele (tipo melanoma e não melanoma)
- Próstata
- Pulmão
- Colo de útero
- Leucemia

Nos homens é mais freqüente: próstata, pulmão e estômago. Nas mulheres: mama, colo de útero e cólon e reto.

A região brasileira onde há mais casos de câncer é o Sudeste, com mais de 200.000 casos por ano.

- As neoplasias causam 14% das mortes no Brasil.

Proteja-se do câncer:

Prevenção:

- ✓ Não fume
- ✓ Alimentação saudável
- ✓ Atividade física diária
- ✓ Peso adequado
- ✓ Exame ginecológico preventivo (mulheres 25 a 64 anos)
- ✓ Evite ingestão de bebidas alcoólicas
- ✓ Use protetor solar

Rastreamento: Detecção Precoce

Prevenção e detecção precoce são as melhores estratégias para se evitar o câncer!

Principais formas de tratamento:

- Quimioterapia (prévia – citorredutora, adjuvante ou profilática, curativa).
- Radioterapia
- Cirurgia
- Transplante de medula

Dependendo do tumor, a estratégia de tratamento pode consistir em combinações entre quimio e radio, ou quimio e cirurgia ou radio e cirurgia.

Aconselhamento genético: consiste em verificar a probabilidade de uma doença genética ocorrer em uma família. É indicado para pessoas com histórico de câncer ou doenças degenerativas em parentes próximos. Para quem pretende ter filhos, é indicado para casais com idade avançada, portadores de algumas doenças genéticas ou com filhos que possuem malformações e/ou anomalias.