

REPLICAÇÃO DE DNA, GENÓTIPO/FENÓTIPO E HERANÇA QUANTITATIVA

3 TÓPICO

Cíntia Fridman

3.1 Do DNA às Proteínas

3.1.1 O código genético

3.2 Transcrição

3.3 Tradução

3.4 Genótipo de Fenótipo

3.4.1 Os conceitos de genótipo e fenótipo

3.4.1.1 Genótipo

3.4.1.2 Fenótipo

3.5 Princípios da Hereditariedade

3.5.1 Alelos Múltiplos

3.6 Sistema ABO de grupos sanguíneos

3.6.1 A descoberta dos grupos sanguíneos

3.6.2 Aglutinogênios e aglutininas

3.6.3 O Fator Rh do sangue

3.6.4 Herança do fator Rh na população humana

3.6.4.1 Doença Hemolítica do Recém-nascido (Dhr) - Eritroblastose Fetal: um problema genético

3.7 Herança Quantitativa

3.8 Herança ligada ao sexo

Introdução

Uma característica essencial à continuidade da vida em nosso planeta é a capacidade que os organismos têm de fazerem cópias de si mesmos.

Agora, de que maneira os organismos fazem essas cópias?

As cópias são feitas através da duplicação do material genético da célula, ou seja, da duplicação do DNA. Esse processo de duplicação, que ocorre durante o processo da Intérfase antes da divisão celular (Mitose e Meiose), é denominado **replicação**.

A replicação do DNA é o processo de autoduplicação conservativo, que mantém o padrão de herança ao longo das gerações, ou seja, de uma cadeia dupla original de DNA formam-se duas novas cadeias, sendo que cada uma das fitas de uma molécula de DNA é usada individualmente como molde, e cada uma das duas fitas novas sintetizadas estará ligada ao seu molde, isto é, uma fita da cadeia molde pareia com a fita da cadeia nova, formando um novo DNA de cadeia dupla. Cada DNA recém-formado possui uma das fitas da cadeia da molécula-mãe e, por isso, consideramos a replicação de DNA como um processo **semiconservativo** (Figura 3.1).

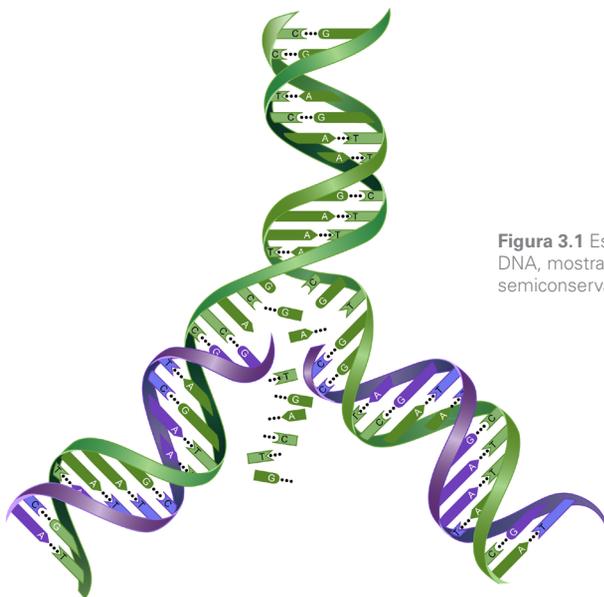


Figura 3.1 Esquema de replicação do DNA, mostrando o modelo de replicação semiconservativa.

Para que o processo de replicação se inicie, é necessária a atuação de diversas enzimas, entre elas, as polimerases. A enzima **DNA-girase** faz um corte na dupla hélice do DNA e as cadeias se separam; já a enzima **helicase** desenrola o DNA em duplo filamento.

A molécula do DNA vai se abrindo ao meio e vão sendo quebradas as ligações das pontes de hidrogênio existentes entre as bases nitrogenadas das cadeias complementares de nucleotídeos. Subseqüentemente, a outra enzima denominada **DNA polimerase** desliza pelos filamentos do DNA aberto e acrescenta novos nucleotídeos livres (existentes no núcleo da célula) a cada nova cadeia que está sendo formada, obedecendo à complementaridade e ligação das bases. Essas ligações entre os nucleotídeos complementares são feitas por uma enzima denominada **DNA ligase**.

3.1 Do DNA às Proteínas

O DNA, além da função de transmitir as características hereditárias de uma geração a outra, também é a molécula responsável por armazenar a informação necessária para a codificação e produção das proteínas essenciais ao funcionamento celular e metabólico do organismo. Para que isso ocorra, a molécula passa por dois processamentos distintos, denominados **Transcrição** e **Tradução**. Para que se entendam esses processos vamos primeiramente introduzir o conceito de “código genético”.

3.1.1 O código genético

O código genético é um código universal, que estabelece a equivalência entre a sequência de bases no DNA encontrada nos genes e a sequência correspondente de aminoácidos na proteína. É estabelecido por meio da complementaridade entre as bases nitrogenadas:

- Adenina (A);
- Guanina (G);
- Timina (T);
- Citosina (C).

O código possui poucos elementos, mas é necessário que haja conexão química entre as bases que constituem ambos os filamentos.

A partir desses quatro nucleotídeos, há a codificação de apenas 22 aminoácidos que, ordenados de maneiras diversas, formarão todas as proteínas do nosso organismo. Os quatro nucleotídeos

(A, T, C e G) se combinam em trincas, formando uma sequência que identificará um aminoácido; essa sequência de três bases é chamada códon (**Figura 3.2**). Se existem apenas 4 tipos de nucleotídeos, que se combinam de 3 em 3 para formar aminoácidos, é possível a formação de apenas 64 códons ($4^3 = 64$). Quando ocorre a ativação dos genes, há o início da transcrição (formação de moléculas de RNA: ribossômico, transportador e mensageiro) e, em seguida, o processo de tradução (síntese de proteínas), maneira pela qual o DNA coordena o metabolismo da célula.

Cada trio de ligação das bases nitrogenadas do DNA corresponde a um códon de RNAm e cada códon corresponde a um anticódon do RNAt (RNA transportador) relacionado a um aminoácido. As informações que forem codificadas da molécula de DNA irão permitir o controle das atividades celulares e a transmissão das características hereditárias, por meio da formação de proteínas, e estas, somadas aos fatores ambientais, determinarão as características gerais de um indivíduo.

Para que se tenha uma visão mais clara desse processo, vamos imaginar que a mensagem genética contida no DNA é formada por um alfabeto de quatro letras que corresponde aos quatro nucleotídeos: **A, T, C e G**. Com essas quatro letras é preciso formar “palavras” que representam os “aminoácidos”. Cada proteína corresponde a uma “frase” formada pelas “palavras”, que são os aminoácidos.

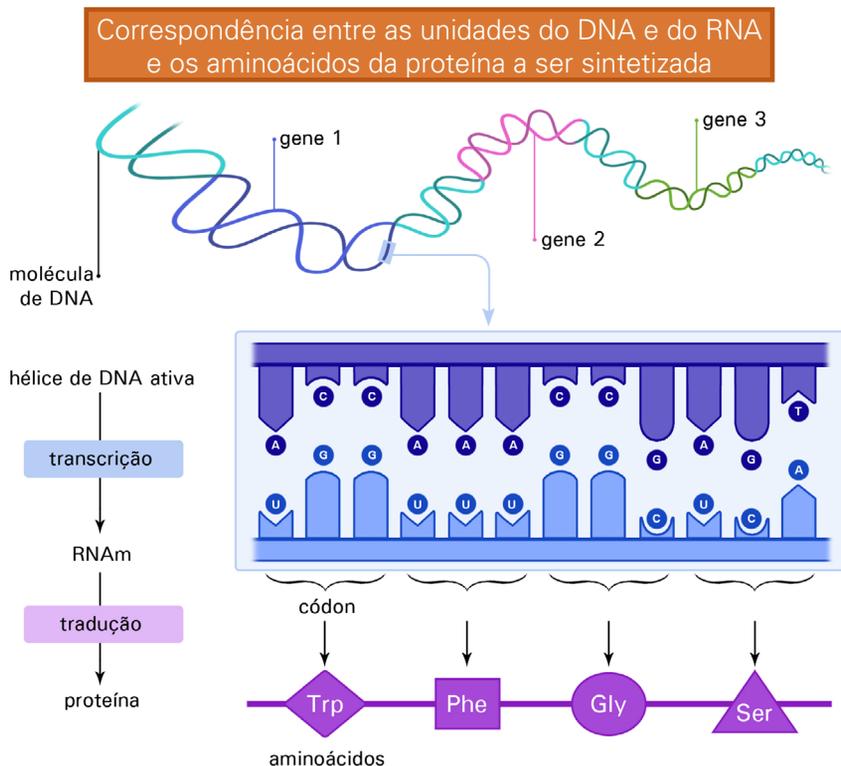


Figura 3.2 Esquema do processo de transcrição e tradução. Note que um códon corresponde a um aminoácido.

Sabemos que cada três letras (uma trinca de bases) do DNA corresponde a uma “palavra”, isto é, a um aminoácido. Nesse caso, haveria 64 combinações possíveis de três letras.

Mas surge um problema: se são vinte e dois os diferentes aminoácidos, há mais códons do que tipos de aminoácidos!

Uma proposta brilhante sugerida por vários pesquisadores, e depois confirmada por métodos experimentais, foi a de que alguns aminoácidos são especificados por mais de um códon. Por esse motivo, o código genético foi considerado como “degenerado”. A **Tabela 3.1** abaixo mostra o código genético, especificando os códons que podem ser formados e os correspondentes aminoácidos que eles especificam.

		Segunda Base					
		U	C	A	G		
Primeira Base 5'	U	UUU } Fenil-alanina UUC } UUA } UUG } Leucina	UCU } UCC } Serina UCA } UCG }	UAU } Tirosina UAC } UAA } Stop codon UAG } Stop codon	UGU } Cysteine UGC } UGA } Stop codon UGG } Triptophan	U	C
	C	CUU } CUC } Leucina CUA } CUG }	CCU } CCC } Prolina CCA } CCG }	CAU } Histidina CAC } CAA } Glutamina CAG }	CGU } CGC } Arginina CGA } CGG }	U	C
	A	AUU } Isoleucina AUC } AUA } Metionina AUG } Start codon	ACU } ACC } Treonina ACA } ACG }	AAU } Asparagina AAC } AAA } Lisina AAG }	AGU } Serina AGC } AGA } Arginina AGG }	U	C
	G	GUU } GUC } Valina GUA } GUG }	GCU } GCC } Alanina GCA } GCG }	GAU } Ácido GAC } Aspártico GAA } Ácido GAG } Glutâmico	GGU } GGC } Glicina GGA } GGG }	U	C
						3'	Terceira Base

Tabela 3.1 Visualização do Código Genético contendo os códons e os respectivos aminoácidos que eles especificam.

Como visto acima, na estrutura do gene, existe uma sequência de bases que determina o local do DNA em que deve ser iniciada a sua leitura, para a realização da codificação de proteínas, e uma sequência que determina onde deve ocorrer a parada da leitura ou a finalização. Essas sequências nada mais são do que códons específicos. O códon AUG, que codifica para o aminoácido metionina, também significa **início de leitura**, ou seja, é um códon que indica aos ribossomos que é por esse trio de bases que deve ser iniciada a leitura do RNAm. Observe na **Tabela 3.1** que três códons não especificam nenhum aminoácido. São os códons UAA, UAG e UGA, chamados **códons de parada durante a “leitura”** (ou **stop códons**) do RNA pelos ribossomos durante a síntese proteica.



Dizemos que o código genético é universal, pois ele funciona da mesma maneira em todos os organismos encontrados atualmente na Terra, isto é, tanto em bactérias quanto em uma cenoura ou no homem.

3.2 Transcrição

Transcrição é o processo pelo qual uma molécula de RNA é sintetizada a partir de um molde de DNA. Por meio da transcrição são sintetizados todos os tipos de RNAs da célula que estão envolvidos ativamente na síntese de proteínas e, portanto, diretamente responsáveis pelo metabolismo celular.

É, principalmente, durante a transcrição que a célula exerce o controle da expressão gênica. Os genes não são transcritos indiscriminadamente, pois esse processo é regulado por proteínas. Na maioria dos casos, o principal ponto de regulação da atividade de um gene é a decisão de iniciar ou não a sua transcrição. Existem muitas semelhanças entre a síntese de DNA e a de RNA. Entretanto, a função biológica de cada um desses processos é bastante diferente. A síntese de DNA deve ser precisa e uniforme. Esses conceitos se referem à necessidade de a nova cópia de DNA ser exatamente uma réplica do original, e que essa síntese englobe toda a extensão da cadeia progenitora. Em contradição, a transcrição espelha o estado fisiológico da célula. Ela é extremamente variável para atender às suas necessidades num determinado momento. Tal variabilidade se reflete no fato de que somente um gene ou um grupo de genes em particular é transcrito naquele instante fisiológico, e isso varia de tecido para tecido. Por outro lado, dependendo da necessidade da célula, o mesmo gene pode ser transcrito incontáveis vezes até que a demanda seja suprida.

A transcrição ocorre a partir da informação contida na sequência de nucleotídeos de uma molécula de DNA fita dupla, sendo sempre no sentido $5' \rightarrow 3'$. Apenas uma das fitas do DNA, chamada **fita molde**, é utilizada durante a síntese, enquanto a outra fita fica inativa. Ao fim da transcrição, as fitas do DNA que foram separadas voltam a se unir. A fita de RNA sintetizada a partir da fita molde de DNA segue as mesmas regras de complementaridade e antiparalelismo, exceto pelo pareamento da Uracila (U), em vez de Timina (T), com a Adenina (A). O RNA recém-sintetizado é, portanto, complementar à fita de DNA que serviu de molde ($3' \rightarrow 5'$) e idêntico à outra fita de DNA do duplex ($5' \rightarrow 3'$). Por convenção, entretanto, a sequência de nucleotídeos de um gene é sempre representada na orientação $5' \rightarrow 3'$, ou seja, a fita que não serve de molde.

Mas como ocorre o processo de Transcrição?

O processo de transcrição é iniciado quando uma enzima específica se liga a uma das extremidades do DNA. No caso da transcrição, a enzima que atua é a **RNA polimerase**. Conforme comentado acima, após a abertura da dupla fita de DNA, apenas uma das fitas de DNA serve de molde para que seja sintetizado o RNA mensageiro, cuja sequência será complementar àquela fita molde. Esse RNA mensageiro contém, então, a informação para a codificação de um gene que será expresso na forma de proteína (**Figura 3.3**).

E como o RNA polimerase sabe onde começar a transcrição?

A maioria dos nossos genes tem regiões que controlam sua própria expressão – os **promotores**. Os **promotores** são sequências de nucleotídeos onde se ligam moléculas que inibem ou ativam a transcrição. Serve, também, como ponto de ligação de um complexo de proteínas que auxiliam a RNA polimerase a se ligar e agir. Na região do promotor existe um sítio de iniciação, que é uma sequência padrão de nucleotídeos que a enzima reconhece como sendo o ponto inicial, seguido pela primeira base a ser transcrita. A RNA polimerase segue pela extensão da cadeia, transcrevendo o DNA em RNA até encontrar a sequência de **terminalização**, que contém bases específicas que determinam o fim da transcrição.

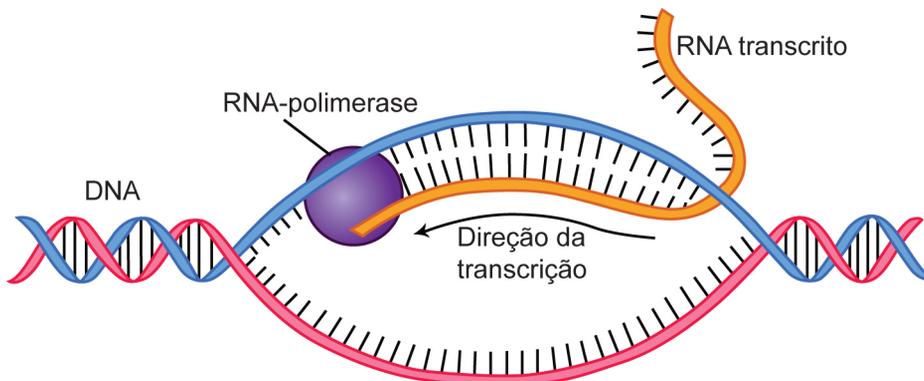


Figura 3.3 Esquema de transcrição de uma molécula de RNA a partir do DNA.

3.3 Tradução

A **tradução** é o processo que ocorre no citoplasma celular e que resulta na síntese ou fabricação de proteínas. Para a fabricação das proteínas é necessário que as estruturas celulares chamadas ribossomos traduzam a mensagem contida na molécula do RNA mensageiro para uma cadeia de aminoácidos. Essa tradução está baseada nos **códons**.

Como acontece o processo de tradução?

A tradução envolve as seguintes etapas:

- O RNAm, após ser transcrito a partir de um gene existente no DNA, chega ao citoplasma e forma um complexo com as subunidades do ribossomo. A especificidade para uma determinada sequência de aminoácidos de um peptídeo ou proteína é determinada pelo RNA mensageiro. As moléculas desse RNA têm a informação sobre a ordem em que devem ser unidos os aminoácidos constituintes das proteínas que serão formadas.
- Após a formação do complexo do RNAm com os ribossomos, é iniciada a leitura e tradução da informação contida na fita de RNAm. A tradução será iniciada a partir de um **códon de iniciação** (AUG), que consiste em uma trinca de nucleotídeos de sequência específica, que inicia a tradução do primeiro aminoácido na cadeia polipeptídica. As três primeiras bases ou nucleotídeos da sequência de codificação de RNAm a ser traduzido em proteínas constituem o local onde está situado o códon de iniciação.
- Após a leitura da trinca de nucleotídeos do códon de iniciação, ocorre a transferência do aminoácido requerido para os sítios ribossômicos. Esse transporte é realizado pelo RNAt, ou seja, para cada códon o respectivo RNAt é atraído até os ribossomos, e pela complementaridade de bases é feita a ligação entre o códon (do RNAm) e o anticódon (do RNAt), liberando o aminoácido carregado pelo RNAt, que é então ligado à cadeia crescente do polipeptídeo que irá formar a proteína (**Figura 3.4**).

3.4 Genótipo de Fenótipo

3.4.1 Os conceitos de genótipo e fenótipo

Dois conceitos importantes para o desenvolvimento da genética, no começo do século XX, foram os de **genótipo** e **fenótipo**, criados pelo pesquisador dinamarquês Wilhelm L. Johannsen (1857 – 1912).

3.4.1.1 Genótipo

O termo **genótipo** refere-se à constituição genética do indivíduo, ou seja, aos genes que ele possui. Muitas vezes, referimo-nos ao genótipo como a combinação de alelos de um indivíduo. Cada gene determina uma ou mais características em um organismo, como cor da pele, cor do cabelo ou pelos, cor dos olhos, estatura, peso, forma do corpo, funcionamento dos órgãos etc. Muitas vezes, um defeito na sequência dos nucleotídeos dentro do gene, como $\text{C} \rightarrow \text{T}$, adição ou substituição de uma base nitrogenada resultante de uma mutação pode provocar danos em um organismo, alterando seu genótipo, podendo resultar em problemas sérios de saúde.

O genótipo é representado por letras (AA, BB, Cc) que representam os alelos de um determinado gene. As letras escolhidas normalmente são iniciais do nome das características recessivas. Por exemplo, o albinismo é uma condição resultante da mutação no alelo de um gene normal (A), que não mais codifica a produção da proteína melanina. O albinismo é, portanto, uma condição recessiva e expressa pelo genótipo (aa), enquanto o indivíduo normal é representado por AA ou Aa.

As letras maiúsculas representam os alelos dominantes do gene (AA ou Aa). O alelo dominante do gene é aquele que, em heterozigose, expressa sua característica com predominância sobre a expressão do alelo recessivo, ou seja, a característica determinada por este alelo dominante se manifesta mesmo que esteja presente somente uma vez no par de cromossomos, ao contrário do alelo recessivo, que só se manifesta quando aparece em dose dupla. Quando se trata de doenças, na maioria das vezes, o alelo recessivo produz uma proteína defeituosa, ou nem a produz, como é o caso da melanina, que não é produzida em indivíduos albinos. O alelo dominante, mesmo que em dose simples no heterozigoto, codifica uma proteína, que é funcional e capaz de determinar a característica em questão.



Curiosidade

Como curiosidade, podemos citar algumas características normais dominantes, como: cabelos crespos, capacidade de enrolar a língua, lóbulo da orelha solto, lábios grossos, covinhas, sardas. E algumas características recessivas: cabelo liso, cabelo loiro, cabelo ruivo, ser canhoto, tipo sanguíneo negativo, miopia etc. Assim, um único indivíduo possui diversos genes dominantes e recessivos, que constituem o seu genótipo. Muitos genes atuam em conjunto em um genótipo, interagindo. Algumas características podem ser determinadas por um conjunto de genes de até mais de 10 pares.

3.4.1.2 Fenótipo

O termo “fenótipo” é empregado para designar as características apresentadas por um indivíduo, sejam elas físicas, fisiológicas ou comportamentais.

O fenótipo é a expressão do genótipo, isto é, são as proteínas que o genótipo codifica que determinam as características fenotípicas. O fenótipo resulta da atividade dos **genes** em conjunto com o **meio ambiente**. Simplificando,

$$\text{Fenótipo} = \text{Genótipo} + \text{Ambiente}$$

O fenótipo pode ser alterado frequentemente. Por exemplo, uma pessoa possui um genótipo para pele clara, mas se expõe frequentemente ao sol. Quando uma pessoa expõe sua pele ao sol, é ativada a produção de melanina pela pele para protegê-la dos raios solares e, dessa forma, sua pele fica mais escura, pigmentada. O genótipo dessa pessoa será sempre o mesmo: pele clara. O que altera é apenas o seu fenótipo, o que é visível e perceptível.

Cor da pele é apenas um exemplo, ante um fenótipo inteiro. Uma pessoa pode alterar o seu fenótipo constantemente: pessoas magras podem fazer exercícios físicos e adquirir mais massa muscular. Pessoas com cabelos loiros podem escurecê-los com tintas, e vice-versa.

Entretanto, as características fenotípicas alteradas de uma pessoa não são passadas aos seus descendentes, pois a eles são transmitidas apenas as características genotípicas.



Agora é a sua vez

Após a leitura desta primeira parte do conteúdo, realize as atividades 3.1 e 3.2 propostas no AVA.

3.5 Princípios da Hereditariedade

Os princípios gerais da hereditariedade foram estabelecidos no início do século XX e podem ser resumidos nos seguintes pontos:

- os filhos herdam dos pais “instruções genéticas”, ou seja, os genes, a partir dos quais desenvolvem suas características;
- os genes são transmitidos de geração a geração por meio dos gametas;
- cada gameta contém um conjunto completo de genes típicos da espécie;
- os genes ocorrem aos pares em cada indivíduo, pois este se forma pela fusão de dois gametas, sendo um de origem materna e outro de origem paterna;
- as duas versões de cada gene, uma recebida do pai e outra recebida da mãe, são denominadas **alelos**, e não se misturam no filho, separando-se novamente quando ocorrer a formação de gametas no filho.

Estudaremos a seguir a **Dominância incompleta** e a **Codominância**, e, para isso, serão ressaltados alguns conceitos importantes como homocigoto e heterocigoto.

O termo **homocigoto** é utilizado para designar indivíduos com dois alelos iguais de um gene. O indivíduo que apresenta dois alelos diferentes do gene é denominado **heterocigoto**. Por exemplo, indivíduos com genótipo Aa são heterocigotos.

O geneticista pioneiro Gregor Mendel utilizou o termo **dominante** para designar o alelo que se expressa para indivíduos heterocigotos, e o termo **recessivo** para o alelo que não se expressa neles. Se considerarmos como exemplo o albinismo, temos uma condição de dominância completa do gene, em que o indivíduo heterocigoto apresenta o fenótipo condicionado pelo alelo dominante, ou seja, o alelo recessivo só se manifesta em homocigose. Nesse caso, existem apenas dois fenótipos possíveis: indivíduos com pele normal (AA ou Aa) ou albinos (aa).

Entretanto, nem todas as características são herdadas da mesma maneira como a herança do albinismo, em que o alelo para a cor de pele normal domina sobre o alelo albino. Muito frequentemente, a combinação de alelos diferentes produz um **fenótipo intermediário**. Essa situação ilustra a chamada **dominância incompleta ou parcial**. Um exemplo desse tipo de herança é a cor das flores maravilha. Elas podem ser vermelhas, brancas ou rosas. Plantas que produzem flores cor-de-rosa (fenótipo intermediário) são heterocigotas, enquanto os outros dois fenótipos são representantes das condições homocigotas. Supondo que o alelo V determine a cor vermelha e o alelo B, a cor branca, teríamos:

VV = flor vermelha

BB = flor branca

VB = flor cor-de-rosa



Apesar de anteriormente usarmos letras maiúsculas e minúsculas para indicar, respectivamente, os genes dominantes e recessivos, quando se trata de dominância incompleta, muitos autores preferem utilizar apenas diferentes letras maiúsculas. A dominância incompleta ou parcial é muito comum em plantas.

Existe também outro tipo de herança denominado **codominância**, que ocorre quando ambos os alelos de um gene se expressam integralmente no heterozigoto, de tal forma que o fenótipo desse heterozigoto é distinto, ou até mesmo bem diferente, dos fenótipos observados nos homozigotos. Nessa condição, não há relação de dominância e recessividade entre os alelos de um gene responsável por uma característica. Um exemplo de codominância é o observado na cor da pelagem em bovinos da raça Shorthorn: os indivíduos homozigotos AA têm pelagem vermelha; os homozigotos BB têm pelagem branca; e os heterozigotos AB têm pelos brancos e pelos vermelhos alternadamente distribuídos.

3.5.1 Alelos Múltiplos

Os alelos são formas alternativas de um mesmo gene que, conseqüentemente, ocupam o mesmo locus em cromossomos homólogos e são os que atuam na determinação de um mesmo caráter.



Até agora, estudamos casos em que só existiam dois tipos de alelos para uma dada característica (alelos simples). Entretanto, há casos em que mais de dois tipos de alelos existem em um mesmo locus e estão presentes na determinação de um mesmo caráter na população. Esse tipo de herança é conhecido como **alelos múltiplos**.

Apesar de poderem existir mais de dois tipos de alelos para a determinação de um determinado caráter em um mesmo locus, um indivíduo diploide apresenta apenas um par de alelos para a determinação dessa característica.

São bastante frequentes os casos de alelos múltiplos tanto em animais quanto em vegetais, mas são clássicos os exemplos na determinação da cor da pelagem em coelhos e na determinação dos grupos sanguíneos do **sistema ABO** em humanos.

Na determinação da pelagem em coelhos, podemos observar a manifestação genética de uma série com quatro alelos: o primeiro, C, expressa a cor Aguti ou Selvagem; o segundo, C^{ch}, transmite a cor Chinchila; o terceiro, C^h, representa a cor Himalaia e o quarto alelo, C^a, é responsável pela cor Albina.

Considerando esses quatro alelos, temos a seguinte relação de dominância:

$C > C^{ch} > C^h > C^a$.

O alelo C é dominante sobre todos os outros três, o C^{ch} dominante em relação ao Himalaia e ao albino, porém, recessivo perante o aguti, e assim sucessivamente.

Assim, a relação entre genótipos e fenótipos está listada abaixo e exemplificada na **Figura 3.6**:

- CC, CC^{ch}, CC^h e CC^a – Selvagem ou aguti
- C^{ch}C^{ch}, C^{ch}C^h e C^{ch}C^a – Chinchila
- C^hC^h e C^hC^a – Himalaia
- C^aC^a – Albino



Figura 3.6 Fenótipo da pelagem de coelhos segundo seu genótipo. / Fonte: Thinkstock

A diferença de mecanismos entre a cor da pelagem do coelho e a cor da semente das ervilhas do experimento de Mendel está no fato de que, agora, temos um número maior de alelos diferentes atuando (neste caso, quatro alelos). No entanto, é fundamental entender que a 1ª lei de Mendel continua sendo obedecida, isto é, para a determinação da cor da pelagem, o coelho terá apenas dois dos quatro alelos. A novidade é o número de genótipos e fenótipos possíveis ser maior quando comparado, por exemplo, com a cor da semente de ervilha.

3.6 Sistema ABO de grupos sanguíneos

A herança dos tipos sanguíneos do sistema ABO constitui um exemplo clássico de alelos múltiplos e também de codominância na espécie humana.

3.6.1 A descoberta dos grupos sanguíneos

Por volta de 1900, o médico austríaco Karl Landsteiner (1868 – 1943) verificou que, quando amostras de sangue de determinadas pessoas eram misturadas, as hemácias se juntavam, formando aglomerados semelhantes a coágulos. Landsteiner concluiu que determinadas pessoas têm sangues incompatíveis e, de fato, pesquisas posteriores revelaram a existência de diversos tipos sanguíneos nos diferentes indivíduos da população.

3.6.2 Aglutinogênios e aglutininas

No sistema ABO existem quatro tipos de sangue: A, B, AB e O. Esses tipos são caracterizados pela presença ou não de certas substâncias na membrana das hemácias – os aglutinogênios – e pela presença ou ausência de outras substâncias – as aglutininas – no plasma sanguíneo.

Existem dois tipos de aglutinogênio ou antígeno – A e B – e dois tipos de aglutinina ou anticorpo – anti-A e anti-B. Pessoas do grupo A possuem aglutinogênio A nas hemácias e aglutinina anti-B no plasma; as do grupo B têm aglutinogênio B nas hemácias e aglutinina anti-A no plasma; pessoas do grupo AB têm aglutinogênios A e B nas hemácias e nenhuma aglutinina no plasma; e pessoas do grupo O não têm aglutinogênios nas hemácias, mas possuem os dois anticorpos anti-A e anti-B no plasma. A **Tabela 3.2** a seguir resume estas informações:

Tipo sanguíneo	Aglutinogênio ou antígeno	Aglutinina ou anticorpo
A	A	Anti-B
B	B	Anti-A
AB	A e B	não contém
O	não contém	Anti-A e Anti-B

Tabela 3.2 Tipos sanguíneos do sistema ABO e seus respectivos aglutinogênios e aglutininas.

Quando, em uma transfusão, uma pessoa recebe um tipo de sangue incompatível com o seu, as hemácias transferidas vão se aglutinando assim que penetram na circulação, formando aglomerados compactos, que podem obstruir os capilares prejudicando a circulação do sangue. Essas aglutinações, que caracterizam as incompatibilidades sanguíneas do sistema, acontecem quando uma pessoa possuidora de determinada aglutinina (anticorpo) recebe sangue com o aglutinogênio correspondente (antígeno).

Indivíduos do grupo A não podem doar sangue para indivíduos do grupo B, porque as hemácias A, ao entrarem na corrente sanguínea do receptor B, são imediatamente aglutinadas pelo anti-A nele presente. A recíproca é verdadeira: indivíduos do grupo B não podem doar sangue para indivíduos do grupo A. Tampouco indivíduos A, B ou AB podem doar sangue para indivíduos O, uma vez que estes têm aglutininas anti-A e anti-B, que aglutinam as hemácias portadoras de aglutinogênios A e B ou de ambos.

Assim, o aspecto realmente importante da transfusão é o tipo de aglutinogênio (antígeno) da hemácia do doador e o tipo de aglutinina (anticorpo) do plasma do receptor. Indivíduos do tipo O podem doar sangue para qualquer pessoa, porque não possuem aglutinogênios A e B em suas hemácias. Esses indivíduos são chamados doadores universais. Já os indivíduos, AB, por outro lado, podem receber qualquer tipo de sangue, porque não possuem aglutininas no plasma. Por isso, pessoas do grupo AB são chamadas receptores universais. Devemos ressaltar que indivíduos com o tipo sanguíneo O podem doar seu sangue para qualquer indivíduo; entretanto, só podem receber sangue de pessoas do mesmo grupo sanguíneo O. Podemos resumir esta informação na **Figura 3.7** abaixo.

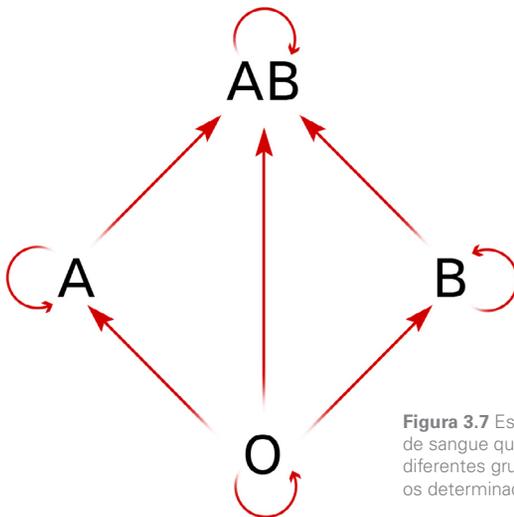


Figura 3.7 Esquema representando as possíveis doações de sangue que podem ocorrer entre indivíduos com diferentes grupos sanguíneos. As setas indicam para quem os determinados grupos podem doar.

Como ocorre a Herança dos Grupos Sanguíneos no Sistema ABO?

A produção de aglutinogênios A e B é determinada, respectivamente, pelos alelos I^A e I^B . Um terceiro alelo, chamado i , condiciona a não produção de aglutinogênios. Trata-se, portanto, de um caso de alelos múltiplos. Entre os alelos I^A e I^B há codominância ($I^A = I^B$), uma vez que o heterozigoto AB produz os dois tipos de proteínas (aglutinogênio). Entretanto, cada um deles é dominante em relação ao alelo i ($I^A > i$ e $I^B > i$).

3.6.3 O Fator Rh do sangue

O fator Rh é um dos dois grupos de antígenos eritrocitários (encontrados nas hemácias) de maior importância clínica, estando envolvido nas reações de transfusão de sangue, juntamente com os antígenos pertencentes ao sistema ABO.

O fator Rh foi descoberto em 1940 por Landesteiner e Wiene em experimentos realizados com coelhos e macacos. Nesses experimentos, foi injetado sangue de um macaco do gênero **Rhesus** em cobaias, onde se obteve como resposta a formação de anticorpos capazes de aglutinar as hemácias provenientes do macaco. O anticorpo produzido no sangue da cobaia foi denominado **anti-Rh** e usado para testar sangue humano. Os indivíduos cujo sangue aglutinava com o anticorpo produzido pela cobaia apresentavam o **fator Rh** e passaram a ser designados **Rh⁺**, o que geneticamente se acreditava corresponder aos genótipos **RR** ou **Rr**. Os indivíduos que não apresentavam o fator **Rh** foram designados **Rh⁻** e apresentavam o genótipo **rr**, sendo considerados geneticamente recessivos.

3.6.4 Herança do fator Rh na população humana

Os anticorpos extraídos das cobaias foram testados na população humana. Nesses testes, verificou-se que parte da população humana apresentava reação de aglutinação enquanto outra se mostrava insensível. Os indivíduos que apresentavam reação de aglutinação com anticorpos foram considerados pertencentes ao grupo **Rh⁺**; os demais, que não apresentavam aglutinação, pertenciam ao grupo **Rh⁻**.

Em estudos genéticos, ficou comprovado que a herança do fator Rh é monogênica com apenas 2 alelos, sendo que a presença do antígeno Rh é condicionada pela presença de um alelo dominante (R) e a ausência do antígeno Rh, pelo alelo recessivo (r).

Grupo	Genótipo	Antígeno Rh
RH ⁺	RR ou Rr	Presente
RH ⁻	rr	Ausente

Tabela 3.3 Fator Rh.

3.6.4.1 Doença Hemolítica do Recém-nascido (Dhr) - Eritroblastose Fetal: um problema genético

Mulheres Rh⁻ (rr) que se casam com homens Rh⁺ (RR ou Rr) podem dar origem a crianças Rh⁺. Como existe a possibilidade de o sangue materno ser transferido para o feto, em razão de um defeito na placenta ou hemorragias durante a gestação e o parto, é possível que se formem, no organismo materno, anticorpos anti-Rh na primeira gestação.

Com isso, as crianças de partos subsequentes, que forem do grupo Rh⁺ podem apresentar sérios problemas. Os anticorpos produzidos pela mãe na gestação anterior poderão atingir o sangue do feto e provocar a destruição de suas hemácias, resultando nos seguintes problemas para o bebê: morte intrauterina; morte logo após o parto; anemia grave; crianças surdas ou deficientes mentais; icterícia (coloração amarela anormal devido ao derrame da bile no corpo e no sangue, devido às bilirrubinas) e insuficiência hepática. Essa doença que resulta da incompatibilidade sanguínea entre mãe e feto é chamada **Eritroblastose Fetal**.

Nos dias atuais, já existem algumas alternativas para contornar ou amenizar o problema decorrente do risco da Eritroblastose fetal como, por exemplo, utilizar anticorpos incompletos após a primeira gestação de uma criança Rh⁺ por uma mãe Rh⁻. Isso é feito injetando-se na mãe uma quantidade de anticorpos anti-Rh, que é uma imunoglobulina, cuja função é destruir rapidamente as hemácias fetais Rh⁺ que penetram na circulação da mãe durante o parto, antes que elas sensibilizem a mulher, para que não haja problemas nas seguintes gestações. A vacina injetada é chamada Rhogan. Este tipo de anticorpo não aglutina os glóbulos vermelhos do sangue Rh⁺. Em vez disso, os anticorpos anexam-se aos antígenos receptores, nas suas superfícies, e os revestem. Esses anticorpos incompletos podem ser injetados na mãe Rh⁻ imediatamente após o parto e são destruídos dentro de poucos meses, não apresentando qualquer perigo para a mãe ou suas gerações posteriores. Esse é o procedimento padrão atualmente.

Nos casos em que a mãe é do grupo Rh⁺ e o filho é Rh⁻, não há problemas para a mãe, pois a produção de anticorpos pela criança só se inicia cerca de seis meses após o seu nascimento.

Em um processo de doação de sangue, devemos considerar o sistema ABO juntamente com o fator Rh para prever a compatibilidade sanguínea entre o doador e o receptor. Podemos resumir estas informações na **Tabela 3.4** a seguir:

Receptor ^[1]	Doador ^[1]							
	O-	O+	A-	A+	B-	B+	AB-	AB+
O-	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗
O+	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
A-	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗
A+	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗
B-	✓	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗
B+	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✗	✗
AB-	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✗
AB+	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Tabela 3.4 Compatibilidade sanguínea para o Sistema ABO e Rh na espécie humana.

3.7 Herança Quantitativa

A **herança quantitativa** ou **poligênica** é um tipo de herança genética, na qual participam dois ou mais pares de genes com segregação independente, resultando em um efeito cumulativo de vários genes envolvidos, cada um contribuindo com uma parcela para a formação de uma característica. Ou seja, dois ou mais genes localizados em cromossomos diferentes, que apresentam segregação independente, podem produzir proteínas que interagem e resultam em um mesmo caráter.

A cor da semente do trigo, cor dos olhos, altura, peso, produção de leite de gado etc. são exemplos de características que são de origem poligênica. Muitas doenças também são resultado de herança quantitativa como, por exemplo, diabetes, epilepsia, hipertensão, esquizofrenia entre outras.

No estudo da herança quantitativa, é importante saber identificá-la e diferenciá-la das demais heranças genéticas. Dois aspectos sugerem que uma determinada característica seja condicionada por herança quantitativa:

1. Fenótipo com variação contínua ou gradual

Tomemos como exemplo a “estatura de um indivíduo”, com muitos genes envolvidos, sem dominância, que determinam a estatura que um indivíduo terá e eles têm efeito aditivo. Entre os extremos (anões e indivíduos muito altos) há diversos fenótipos intermediários. Com isso conseguimos distinguir muitas classes de estatura na espécie humana. Claro que não podemos esquecer que o ambiente também afeta o fenótipo, e a altura de um indivíduo pode ser alterada pela alimentação e produção hormonal, criando ainda mais classes fenotípicas para esse caráter, como podemos observar na **Figura 3.8**.

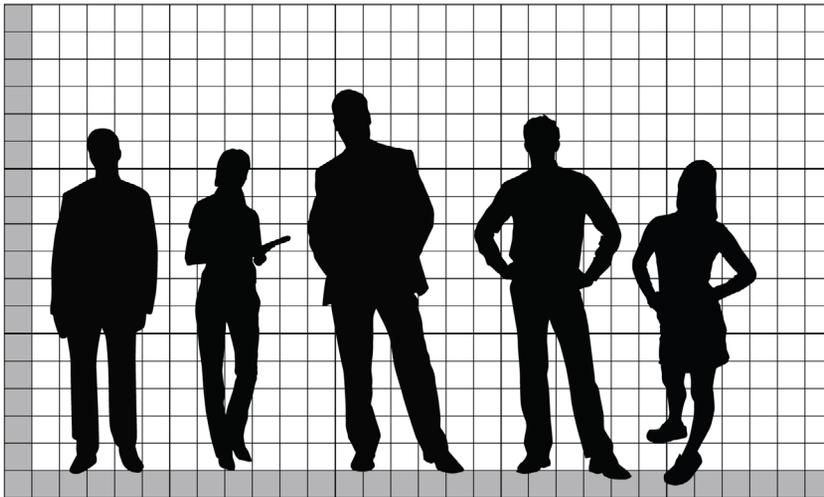


Figura 3.8 Diferença na estatura da espécie humana.

2. Distribuição dos fenótipos em curva normal ou de Gauss

Normalmente, os fenótipos extremos são aqueles que se encontram em quantidades menores, enquanto os fenótipos intermediários são observados em frequências maiores na população. A distribuição quantitativa desses fenótipos estabelece uma curva chamada normal (ou curva de Gauss, que vimos na disciplina de Bioestatística), como podemos observar na **Figura 3.9**. A altura humana é um exemplo perfeito de herança quantitativa, onde o efeito aditivo de dezenas de genes produz uma distribuição normal. Isso significa que cada gene (ou alelos de um gene) contribui para a adição de milímetros resultando na altura final do indivíduo.

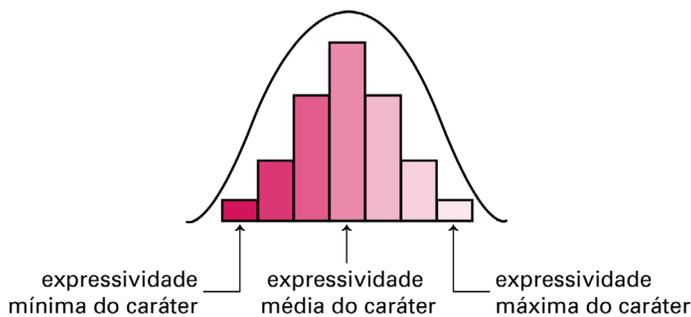


Figura 3.9 Curva normal, ou de Gauss, de um caráter com herança quantitativa.

O número de fenótipos que podem ser encontrados, em um caso de herança poligênica, depende do número de pares de genes envolvidos, a que chamamos n . Podemos calcular o número de fenótipos de acordo com a fórmula:

$$\text{Número de fenótipos} = 2n + 1$$

Por exemplo, se uma característica é determinada por três pares de genes, sete fenótipos distintos podem ser encontrados. Cada grupo de indivíduos que expressam o mesmo fenótipo constitui uma classe fenotípica. Quanto maior o número de genes envolvidos, maior será o número de variações possíveis do fenótipo em questão, como podemos observar na Figura 3.10:

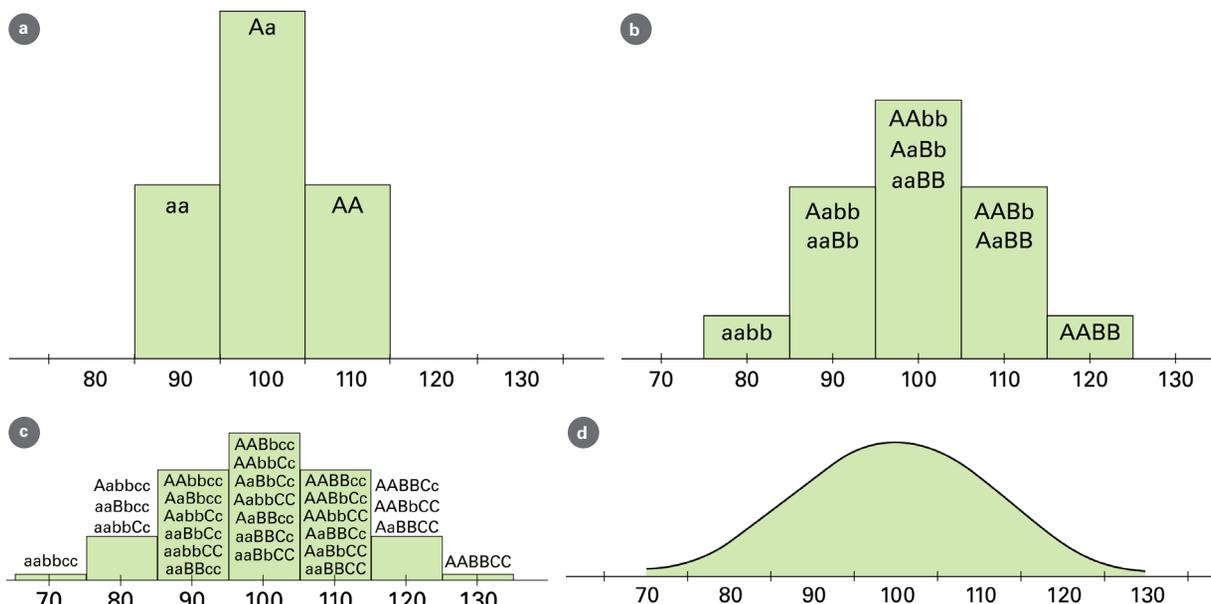


Figura 3.10 Ilustração da relação do número de genes e a variação de classes fenotípicas a) característica com herança de apenas um par de genes, resultando em três classes fenotípicas possíveis de se encontrar b) dois pares de genes envolvidos em uma mesma característica c) três pares de genes d) muitos pares de genes envolvidos na mesma característica fenotípica.

3.8 Herança ligada ao sexo

A herança de genes localizados no cromossomo X é denominada **herança ligada ao sexo** ou **herança ligada ao cromossomo X**. Assim, a mulher pode ser homocigota ou heterocigota para esses genes, ao passo que os homens podem ser apenas homocigotos e apresentam apenas um dos alelos. Com isso, um indivíduo do sexo masculino, quando tiver um alelo recessivo para uma determinada característica, irá sempre manifestar a doença. Já para a mulher manifestar a doença, é necessário que ela seja homocigota recessiva.

Existem diversos genes que se localizam no cromossomo X que, quando sofrem mutação, resultam em doenças como, por exemplo, o gene que determina o daltonismo, que consiste na dificuldade de percepção de tons verde, amarelo e vermelho.

O gene que determina o daltonismo é recessivo (d) em relação ao gene normal (D). Como está ligado ao cromossomo X, só ocorre o daltonismo na mulher se ela tiver os dois genes recessivos; já o homem (com um só cromossomo X) apresentará daltonismo sempre que herdar o gene recessivo, mesmo sendo apenas uma cópia. Por isso, essa anomalia é oito vezes mais frequente em homens do que em mulheres.

Assim, o cruzamento de uma mãe portadora do alelo recessivo, mas não daltônica (heterocigota para esta condição), com um pai normal resultará em uma prole com as seguintes possibilidades: 25% de filhas normais, 25% de filhas normais, porém portadoras do gene (heterocigotas), 25% de filhos normais e 25% de filhos daltônicos (**Figura 3.11**). Devemos lembrar que, nos casos de Heranças Ligadas ao X, o sexo da prole faz diferença. Nesse mesmo cruzamento acima, se perguntássemos qual a chance de esse casal ter um filho (homem) daltônico, a resposta seria 50% (e não 25%), pois no nascimento de homens temos 2 possibilidades (normais e daltônicos).

$X^D X^d \times X^D Y$		
♂	♀	
	X^D	X^d
X^D	$X^D X^D$	$X^D X^d$
Y	$X^D Y$	$X^d Y$
		$X^D X^D$: Filha normal $X^D X^d$: Filha normal portadora $X^D Y$: Filho normal $X^d Y$: Filho daltônico

Figura 3.11 Ilustração dos possíveis genótipos e fenótipos a partir do cruzamento de uma mãe portadora da mutação para o daltonismo com um pai normal.

Já o cruzamento de uma mãe daltônica, portadora do alelo recessivo em homozigose, com um pai normal resultará em uma prole com 50% das filhas afetadas e 100% de filhos daltônicos.

Outra doença que está ligada ao cromossomo X é a hemofilia, que consiste na ausência de fatores de coagulação do sangue, ou seja, deficiência na produção do fator VIII de uma proteína codificada pelo gene dominante (H) e não codificada pelo seu alelo recessivo (h), que resulta em hemorragias internas e externas. Dessa forma, a transmissão da anomalia está ligada a um cromossomo sexual, manifestando hemofilia no organismo feminino, quando em homozigose recessiva, e no organismo masculino, quando simplesmente possuir esse gene recessivo assim como a herança do daltonismo.

Se estivermos analisando uma doença cujo gene é dominante, o cruzamento de uma mãe afetada homozigota ($X^A X^A$) com um pai normal ($X^a Y$) resultará em 100% da prole afetada. Um exemplo desse tipo de herança é o Raquitismo Hipofosfatêmico, caracterizado pela capacidade reduzida de reabsorção tubular renal do fosfato filtrado.



Agora é a sua vez

Após a leitura da última parte do conteúdo, realize a atividade complementar proposta no AVA.