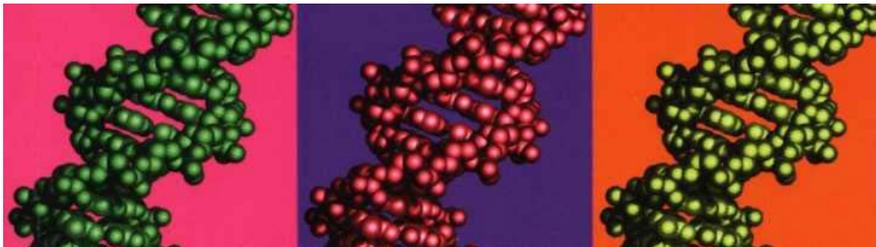


GENOMA HUMANO



ATAXIA DE FRIEDREICH

“ Num determinado momento, uma força da qual ainda não podemos fazer qualquer ideia despertou na matéria inanimada as propriedades da vida”.

S. Freud, 1920

“ Pretendemos sugerir uma estrutura para o ácido desoxirribonucleico (ADN). Esta estrutura apresenta características invulgares que se revestem de considerável interesse biológico”.

James Watson e Francis Crick, 1953

“ Este primeiro olhar sobre o código genético revelou muitas surpresas. A primeira foi que a célula é constituída por cerca de 30 mil genes. Temos pouco mais do dobro dos genes da mosca do vinagre, mas isso não significa que sejamos apenas duplamente mais complexos”:

Craig Venter

“ O código genético fica connosco para toda a vida. Não há nada tão pessoal “.

Craig Venter

“ Precisamos de informação genética sobre cada indivíduo para fazer previsões, evitar efeitos colaterais ou conhecer o tipo de doenças a que cada um de nós é mais susceptível”.

Craig Venter

Só em 1910, Tomas H. Morgan começou a estabelecer a relação entre genes e cromossomas.

Em 1953, o ADN ocupava o lugar dos genes , um termo que havia sido proposto em 1909 por W.C. Johannsen para substituir o pangene que Hugo de Vries inventara para designar factores hereditários.

Desde Watson e Crick até Craig Venter a genética sofreu uma grande evolução em que foram feitas descobertas, no mínimo, revolucionárias surgindo novos conceitos como, por exemplo, **genoma humano**.

“ A decifração do genoma humano veio mostrar que as pessoas têm susceptibilidades genéticas diferentes...”.

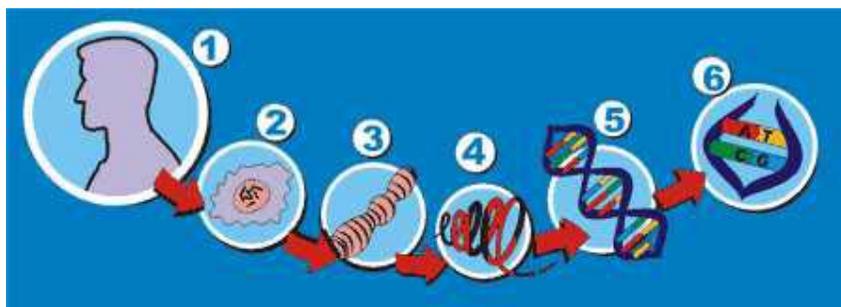
Manuel Simões

DO GENOMA AO ADN

Cada ser vivo resulta da expressão de um programa biológico que corresponde à sua informação genética. Esta informação, que se encontra integralmente inscrita no DNA, é transmitida ao longo das gerações através do processo de reprodução, quer a nível do indivíduo, quer a nível das suas células. Sendo assim, os descendentes recebem dos progenitores a sua informação biológica como se tratasse de uma herança: os progenitores transmitem e os descendentes herdam.

O genoma é um resumo codificado da informação necessária à criação de um ser; é o conjunto completo de cromossomas existentes num organismo, ou no conjunto de cromossomas diplóides nas espécies eucarióticas.

O genoma humano, localizado no núcleo de cada uma das nossas células, é o código genético, ou seja, o conjunto dos genes onde está toda a informação para a construção e funcionamento do Homem. Nele está toda a informação que permite construir e fazer funcionar um organismo e o facto de ele ser decifrado pode possibilitar a compreensão de muitas características genéticas, assim como de determinadas doenças, para assim poderem ser “evitadas” ou “corrigidas”



Legenda:

- 1 - Homem.
- 2 - Célula.
- 3 - Cromossoma.
- 4 - Cadeia de DNA com proteínas.
- 5 - Cadeia de DNA, evidenciando as bases azotadas.
- 6 - Complementaridade de bases.

Figura 1 – “Do Homem ao gene”

A célula, unidade básica da vida, pode ser dividida em duas zonas distintas: citoplasma e núcleo. No primeiro encontram-se diversos organitos celulares, enquanto que o segundo contém a informação genética que determina as características de cada indivíduo: o **DNA**.

A unidade estrutural do DNA designa-se por nucleótido. Cada nucleótido é constituído por uma pentose (desoxirribose) que se liga a um grupo fosfato e a uma de quatro bases azotadas: Adenina (A), Timina (T), Guanina (G) e Citosina(C).

Cada nucleótido liga-se a outro (ligação pentose/ grupo fosfato) formando uma longa cadeia de DNA. Mas os nucleótidos também se ligam a outros pelas bases azotadas, por complementaridade de bases, como representado na figura 2.

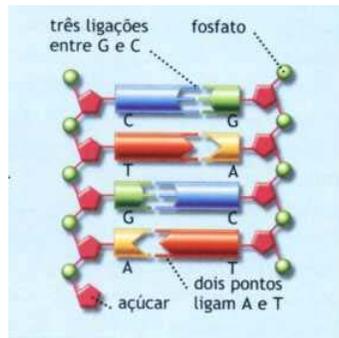


Figura 2 – Complementaridade de bases azotadas.

O DNA não é mais do que uma sequência longa de nucleótidos, que estão emparelhados formando uma longa cadeia dupla enrolada em espiral (segundo o modelo de Watson e Crick, 1953).

Cada longa e fina molécula de DNA enrola-se em proteínas – histonas, formando estruturas designadas por **chromossomas**

Cada determinada porção de DNA forma o **gene**. Estes são considerados como unidades indivisíveis dos cromossomas onde se situam.

Como unidade funcional do material genético, os genes condicionam, pormenorizadamente, as moléculas de RNA e as proteínas utilizadas na constituição, metabolismo e reprodução celular.

Em suma, os genes são unidades fundamentais da hereditariedade, ou seja, contêm o código para a produção de proteínas, muitas das quais são enzimas químicas que possibilitam e controlam as reacções nas células.

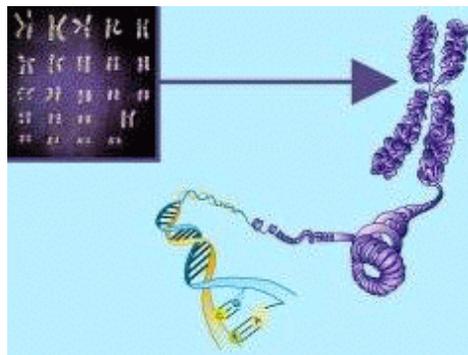


Figura 3 – Esquema explicativo de um cromossoma humano.

Síntese proteica – Do gene à proteína

Ao processo de formação de proteínas, dá-se o nome de **síntese proteica**, que ocorre em duas fases: **transcrição** e **tradução**.

TRANSCRIÇÃO:

Neste processo, a hélice de DNA desenrola-se e as suas cadeias separam-se. Com uma das cadeias a servir de molde, produz-se uma molécula de mRNA (RNA mensageiro) a partir dos nucleótidos livres, existentes no nucleoplasma, os quais se ligam à cadeia molde por complementaridade de bases.

No RNA não existe a base azotada Timina; esta é substituída pela base Uracilo (U). A pentose de RNA é a ribose.

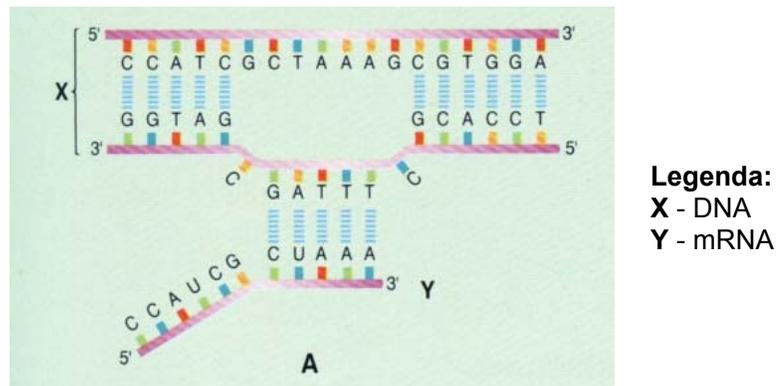


Figura 4 – Esquema da transcrição do DNA (A).

A cadeia de mRNA anteriormente formada, desloca-se do núcleo da célula para o citoplasma da mesma, onde ocorre a tradução da informação genética.

TRADUÇÃO:

Este fenómeno ocorre pela intervenção de um organito celular, o ribossoma, que se liga à cadeia de mRNA. Nesta cadeia, o conjunto de cada três bases azotadas designa-se por codão e especificam um aminoácido.

A tradução inicia-se assim pelo codão AUG, codão de iniciação, que especifica o aminoácido metionina. Cada codão do mRNA e o respectivo aminoácido são incapazes de se “reconhecerem” directamente; é necessário haver um “adaptador” que possibilite esse reconhecimento. Para isso existem os tRNA (RNA de transferência). A função dos tRNA é precisamente a de servirem de ponte, como adaptadores, entre os aminoácidos e o mRNA, de modo a permitirem a tradução da informação codificada no mRNA em proteína.

Ao chegar a um codão de terminação, o ribossoma solta-se e a cadeia de aminoácidos é libertada. A cadeia enrola-se então para formar a proteína completa.

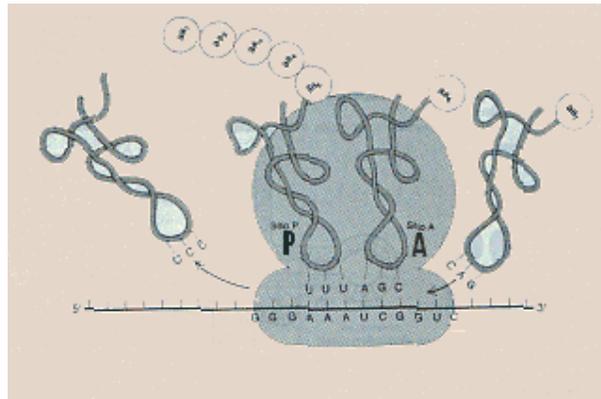


Figura 5 – Esquema da tradução.

Este processo é a “verdadeira expressão “ de um gene, ou seja, um gene é traduzido numa proteína.

Do Gene ao Homem

Sendo a vida um conjunto de reacções químicas, catalizadas por enzimas, as quais são proteínas, o ser humano , não é mais do que um conjunto de cerca de 30 mil genes organizados em 23 pares de cromossomas.

Uma célula humana típica tem 23 pares de cromossomas: 22 pares de cromossomas são autossómicos e 1 par de cromossomas sexuais (cromossomas x e y).

Os 22 pares autossómicos são comuns a ambos os sexos; o par sexual difere no homem (X Y) em relação à mulher (X X).



Figura 6 – Cariótipo Humano de um indivíduo do sexo masculino.

Um indivíduo recebe um conjunto de cromossomas (23) do pai que fará par com o conjunto de cromossomas da mãe (23), formando pares de cromossomas – **cromossomas homólogos**, ou seja, cada cromossoma do par tem informação para o mesmo grupo de características.

Os genes existentes, em cada cromossoma, que informam para a mesma característica são designados por genes alelos. Estes estão situados no mesmo local relativo dos cromossomas homólogos.

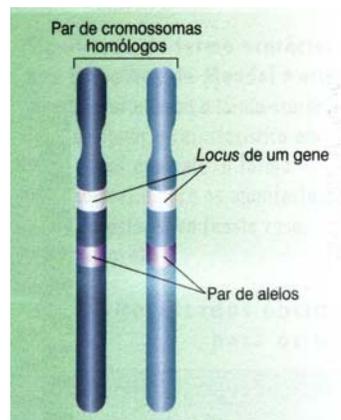


Figura 7 – Par de cromossomas homólogos evidenciando genes alelos.

Hereditariedade – a herança possível

Embora nenhuma notação universal esteja até hoje estabelecida, em todos os sistemas de notação genética os genes são representados por letras. Num dos sistemas de notação, a escolha da letra para simbolizar o alelo dominante / alelo recessivo está relacionada com a inicial da palavra que designa a característica dominante, utilizando-se, neste caso, uma mesma letra: letra maiúscula para o alelo dominante e minúscula para o alelo recessivo.

Esta representação dos genes para um determinado carácter , indicada por um par de símbolos (os alelos), constitui o genótipo do indivíduo para essa característica; o modo como estes se expressam na aparência do mesmo indivíduo corresponde ao fenótipo.

Quanto ao genótipo um indivíduo pode ser, em relação a uma determinada característica:

- **homozigótico** - quando os dois alelos contêm a mesma informação para essa mesma característica;
- **heterozigótico** - quando os dois alelos contêm informação diferente para essa mesma característica.

Sendo um indivíduo homozigótico, este pode ser dominante, quando os dois alelos informam para a característica que domina; ou recessivo, quando os dois alelos informam para a característica que não domina.

Todos os indivíduos heterozigóticos possuem um alelo que informa para a característica dominante e um alelo que informa para a característica recessiva, manifestando (fenotipicamente) a característica dominante.

Quando um casal se reproduz se ambos os pais possuem para uma dada característica:

- 2 genes dominantes, os filhos serão obrigatoriamente homozigóticos dominantes;
- 2 recessivos, os filhos serão obrigatoriamente homozigóticos recessivos.
- 1 gene dominante e um gene recessivo os filhos poderão ser homozigóticos dominantes, heterozigóticos ou homozigóticos recessivos, como representados na fig 8.

♀ ♂	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

AA – Homozigótico dominante
 Aa - Heterozigótico
 aa – Homozigótico recessivo

Figura 8 – Probabilidades para um casal heterozigótico

A herança indesejada

A Ataxia de Freidreich (FRDA) é uma doença hereditária recessiva, que se deve a um gene alterado – o gene X25, localizado no cromossoma 9.

Assim um indivíduo que receba um gene doente de um dos pais torna-se portador da ataxia de Friederich, nunca desenvolverá a doença podendo-a transmitir; se herdar duas cópias do gene alterado desenvolve a doença.

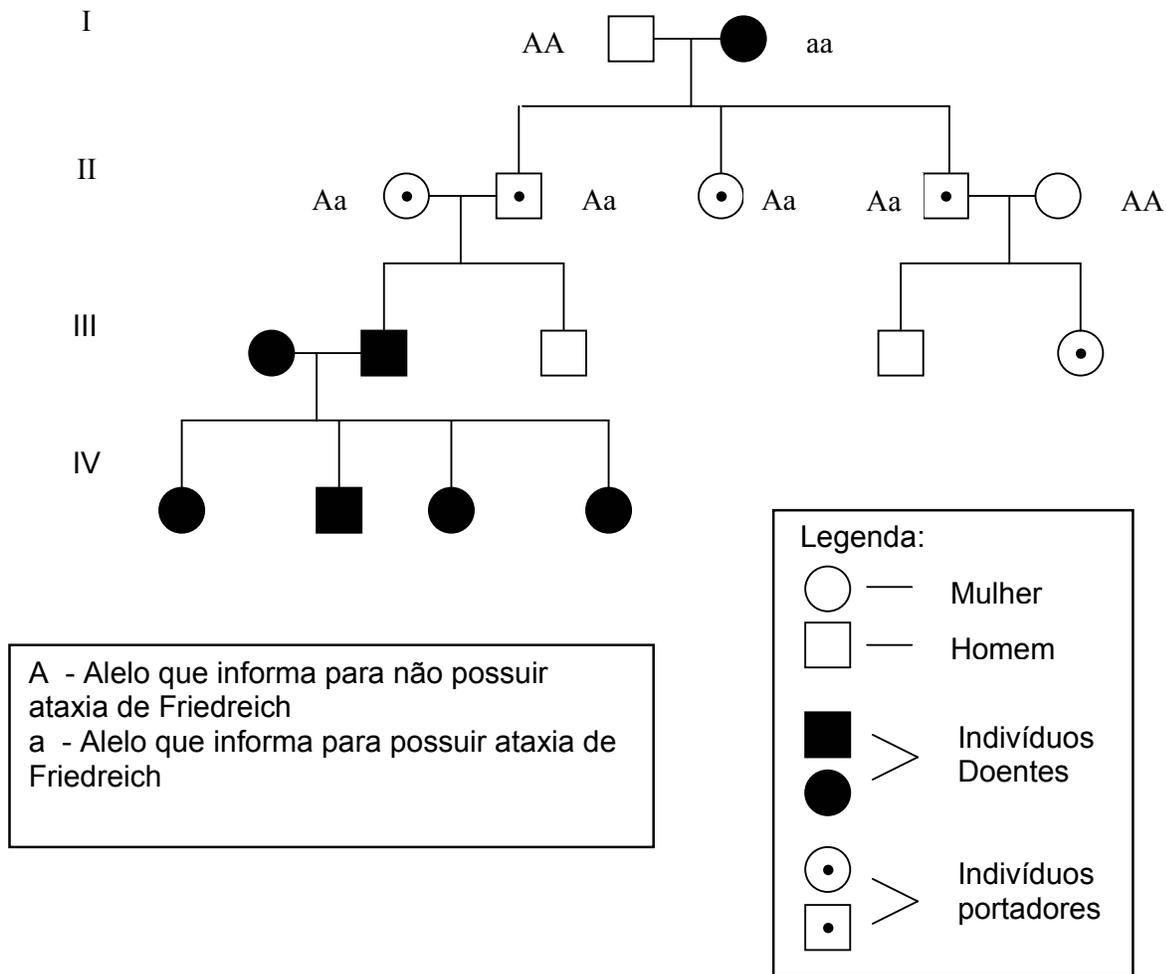


Figura 9 – Exemplo de uma árvore genealógica evidenciando a transmissão da doença ataxia de Friedreich.

A Ataxia de Friederich a nível celular

A mutação mais comum na FRDA é uma expansão de um segmento de DNA, conhecida como repetição GAA que é repetida entre 7 a 22 vezes em pessoas normais, mas em pessoas com esta doença as sequências GAA são repetidas entre 200 a mais de 1000 vezes.

Esta característica dificulta a transcrição e a tradução durante a síntese proteica que ocorre nas células dos indivíduos com ataxia de Friedreich. Assim, a proteína frataxina, que deveria ser produzida em determinada quantidade, não existirá em quantidade suficiente o que trará consequências. A frataxina está de certa forma envolvida na regulação do transporte de ferro para fora da mitocôndria. Esta pode ser comparada a uma central de energia onde essencialmente a glicose (ou outros nutrientes em caso de carência desta), pelo processo de respiração celular, é transformada em

energia (ATP) que é necessária para construir e manter o funcionamento das células (tarefa principal da mitocôndria).

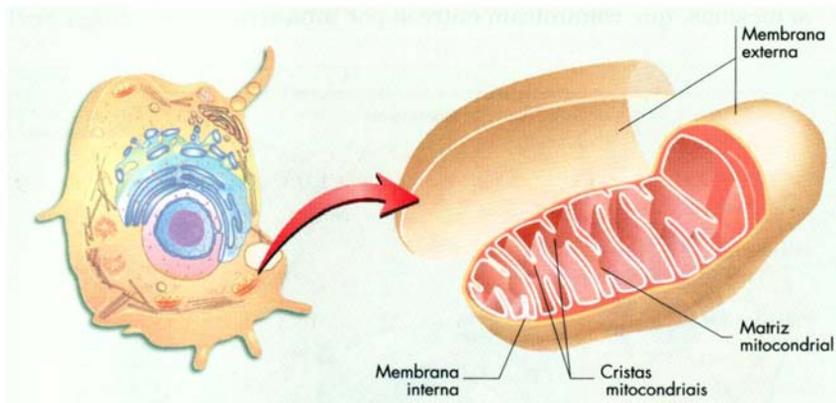


Figura 10 – Esquema de uma mitocôndria, evidenciando a sua localização numa célula.

A respiração celular envolve um conjunto complexo de reacções, algumas de oxidação-redução, em que os aceitadores de electrões são os coenzimas NAD^+ e FAD ; estes ao aceitarem os electrões, “aceitam “ também os iões H^+ , entretanto libertados nas reacções, transformando-se em $\text{NADH} + \text{H}^+$ e FADH_2 . Nesta forma os electrões e os iões H^+ são transportados até à membrana interna da mitocôndria onde são dissociados dos seus transportadores, através de enzimas específicas. Os electrões são transferidos para uma série de aceitadores/ dadores de electrões com potencial redox cada vez mais elevado, libertando energia até chegarem ao aceitador final – o oxigénio. Este recebe os electrões e os iões H^+ transformando-se em H_2O .

A energia libertada durante esta última etapa da respiração celular, é utilizada em parte para formar ATP e outra parte “ desperdiçada” na forma de calor (que nos permite manter a temperatura corporal estável).

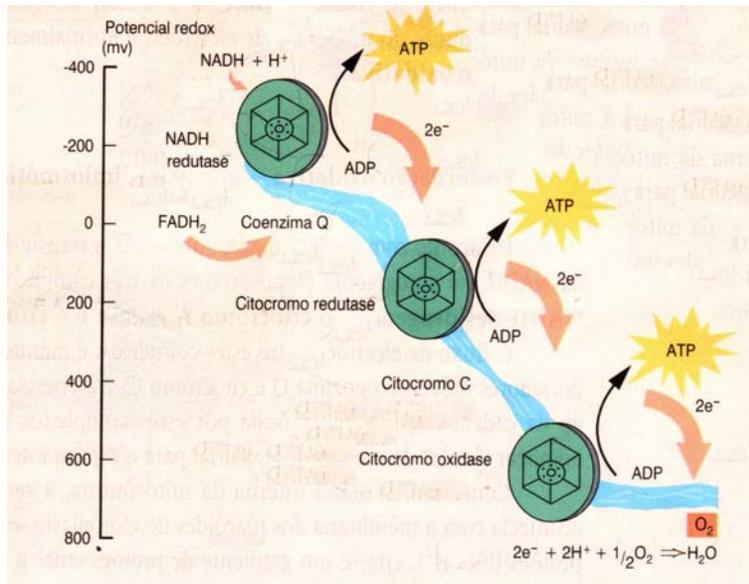


Figura 11 – Esquema da cadeia transportadora de electrões.

De entre estes aceitadores/ dadores de electrões, da cadeia respiratória, podemos destacar os citocromos, que são hemoproteínas que contêm na sua constituição um átomo de ferro, mais propriamente no seu grupo activo. É este átomo de ferro que transfere os electrões, passando alternadamente da sua forma oxidada (Fe^{3+}) à sua forma reduzida (Fe^{2+}).

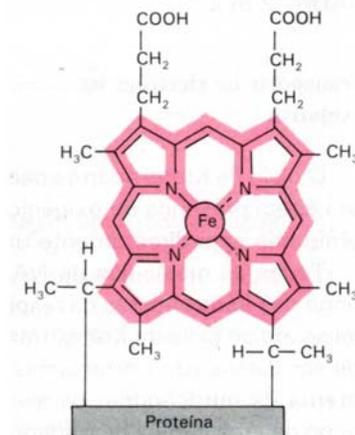


Figura 12 – Citocromo C.

Numa pessoa afectada com ataxia de Friedreich a respiração celular, principalmente a etapa da cadeia transportadora de electrões, não ocorre correctamente pois como há pouca frataxina na célula, o transporte de ferro para fora da mitocôndria não é suficiente e, então, o excesso de ferro é “enferrujado”, uma vez que reagirá com o oxigénio existente na mitocôndria. Deste modo, o oxigénio deixará de estar disponível para receber os electrões e os iões H^+ (transformando-se em H_2O). Portanto, acredita-se

que o decréscimo do nível de frataxina que causa o excesso de ferro na mitocôndria, e a consequente falta de oxigénio na mesma leva à deficiência orgânica da célula e conduz à ataxia de Friedreich.

A Ataxia de Friederich a nível do indivíduo

Na ataxia de Friederich algumas das células do sistema nervoso degeneram, sendo as mais afectadas as que transmitem sensações e sinais de movimento entre o sistema nervoso central e o resto do corpo, o que se irá observar a nível geral da articulação dos movimentos.

No entanto, a FRDA não interfere com a capacidade mental, memória ou controle emocional. Assim, e exteriormente, os sintomas da doença começam a manifestar-se habitualmente antes dos 20 anos.

Os pais notam primeiro uma marcha diferente na infância ou na adolescência dos filhos desequilíbrios e quedas frequentes. Surge depois disartia – dificuldade na articulação das palavras, e incoordenação de movimentos das mãos.

Mais tarde os músculos dos membros atrofiam, a coluna deforma-se surgindo a escoliose e os pés tornam-se cavos (alta cavidade nos pés). Estas deformações são tanto mais importantes quanto mais precoce for o início da doença.

O crescimento do coração, batimentos cardíacos irregulares ou outros sintomas de problemas cardíacos podem ocorrer sendo mais ou menos brandos de indivíduo para indivíduo.

Perda de audição, mudança na visão das cores, desenvolvimento de diabetes melitus, incontinência urinária e hipotiroidismo são ainda outros sintomas que podem surgir com esta doença, sendo no entanto menos frequentes.

Cerca de 10 a 15 anos após o início do desenvolvimento da doença da ataxia de Friederich, os doentes estão confinados a uma cadeira de rodas e completamente dependentes das famílias para toda a actividade diária.

O Projecto Genoma Humano, da Agência Ciência Viva, trilhou-nos um caminho para expandir os nossos horizontes o que nos permitirá, no futuro, estarmos mais sensíveis às novas descobertas no domínio da genética e da Ciência em geral.

Tentámos retribuir, com os nossos conhecimentos, fazendo uma pequena explicação do que é o **genoma**, **hereditariedade** e **expressão dos genes**, utilizando uma doença genética – a **Ataxia de Friederich (FRDA)**, como exemplo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- PEDROSA, Carmen; OLIVEIRA, Elsa; PIRES, Rosa – *Ciências da Terra e da Vida - Da Célula ao Universo 11º Ano* – Texto Editora; 2ª edição; Lisboa 2002.
- SILVA, Amparo Dias da; GRAMAXO, Fernanda; SANTOS, Maria Ermelinda; MESQUITA, Almira Fernandes – *Ciências da Terra e da Vida - Terra, Universo de Vida 10º Ano* – Porto Editora; 1ª edição; Porto 2001.
- GONÇALVES, Salomé; AMARAL, Carla – *A Vida ao Microscópio - Técnicas Laboratoriais de Biologia Bloco I* – Porto Editora; Porto 2000.
- Biological Sciences Curriculum Study – *Biologia das moléculas ao Homem - Parte 1* – Edart - São Paulo Livraria Editora Ltda.
- Genoma Humano *in* Público, 13/02/01
 - <http://intermega.com.br>.
 - <http://7mares.terravista.pt/genoma/dna.htm>.
 - <http://members.tripod.com>.
 - <http://geocities.yahoo.com.br/ataxianet/recessivas/friedreich.html>.
 - <http://webhome.idirect.com/~albri/pcatxfriedpt.html>.
 - <http://www.persocom.com.br/ABPAT/ataxiash.htm>.
 - <http://www.sul.com.br/scardini/ataxia/index.htm>.
 - <http://afilosofia.no.sapo.pt/cgenoma.htm>
 - http://www.centroatt.pt/edigest/edições2000/ed_jul/ed69vee-capa2.htm
 -

Trabalho elaborado por:

Alunas da Escola Secundária com 3º Ciclo de Henriques Nogueira, da turma 11º B:

Diana Rodrigues
Élia Decoroso
Elizette Gomes
Filipa Espada
Maryline Dias