

Bases Cromossômicas da Hereditariedade

A avaliação da importância da genética na medicina requer uma compreensão da natureza do material genético, de como ele é embalado no genoma humano e de como ele é transmitido de célula para célula durante a divisão celular e de geração para geração durante a reprodução. O genoma humano consiste em grandes quantidades de ácido desoxirribonucléico (DNA), que contém em sua estrutura a informação genética necessária para especificar todos os aspectos da embriogênese, do desenvolvimento, do crescimento, do metabolismo e da reprodução, ou seja, todos os aspectos que tornam o ser humano um organismo funcional. O genoma contém, pelas estimativas atuais, cerca de 50.000 genes, que a este ponto definiremos simplesmente como unidades de informação genética. Os genes são codificados no DNA que constitui organelas em forma de bastão chamadas **cromossomos** no núcleo de cada célula. A influência dos genes e da genética nos estados de saúde e doença é generalizada, e suas bases são as informações codificadas no DNA encontrado no genoma humano.

Dentro de cada célula, o genoma é embalado como **cromatina**, na qual o DNA forma um complexo com várias classes de proteínas cromossômicas. Algumas das proteínas encontradas na cromatina desempenham papéis estruturais, enquanto outras servem para regular a expressão de genes individuais. Exceto durante a divisão celular, a cromatina é distribuída pelo núcleo e é relativamente homogênea em aspecto ao microscópio. Quando uma célula se divide, entretanto, seu material nuclear condensa-se para se apresentar como cromossomos microscopicamente visíveis. Portanto, os cromossomos são visíveis como estruturas distintas apenas nas células em divisão, mas eles, no entanto, conservam sua integridade entre as divisões celulares.

Cada espécie tem um complemento cromossômico (**cariótipo**) característico em termos de número e morfologia de seus cromossomos. Os genes estão em ordem linear ao longo dos cromossomos, cada gene tendo uma posição exata ou **locus**. O **mapa gênico** é o mapa de localizações cromossômicas dos genes e também é característico de cada espécie e indivíduos dentro de uma espécie.

O estudo dos cromossomos, de sua estrutura e de sua herança é chamado de **citogenética**. A ciência da moderna citogenética humana data de 1956, quando Tjio e Levan desenvolveram técnicas efetivas de análise cromossômica e estabeleceram que o número normal de cromossomos humanos é 46. Desde esta época, muito se tem aprendido sobre os cromossomos humanos, sua

estrutura normal, sua composição molecular, as localizações dos genes que eles contêm e suas numerosas e variadas anomalias.

A análise cromossômica tornou-se um importante procedimento diagnóstico em medicina clínica. Como será descrito mais amplamente nos capítulos subsequentes, algumas destas aplicações incluem as seguintes:

Diagnóstico Clínico. Vários distúrbios médicos, incluindo alguns que são muito comuns, tais como a síndrome de Down, estão associados a mudanças microscopicamente visíveis no número ou na estrutura dos cromossomos e necessitam de uma análise cromossômica para diagnóstico e informação genética (ver Caps. 9 e 10).

Mapeamento Gênico. Uma meta importante da genética médica hoje em dia é o mapeamento de genes específicos em cromossomos como parte do Projeto do Genoma Humano. Este tópico será citado repetidamente, mas aparece discutido em detalhes no Cap. 8.

Citogenética do Câncer. As mudanças cromossômicas nas células somáticas estão envolvidas no início e na progressão de muitos tipos de câncer (ver Cap. 16).

Diagnóstico Pré-natal. A análise cromossômica é um procedimento essencial no diagnóstico pré-natal (ver Cap. 18).

A habilidade para interpretar um relato cromossômico e algum conhecimento da metodologia, do escopo e das limitações dos estudos cromossômicos são habilidades essenciais aos médicos e aos outros profissionais que trabalham com pacientes que têm defeitos de nascimento, retardo mental, distúrbios do desenvolvimento sexual e muitos tipos de câncer.

OS CROMOSSOMOS HUMANOS

Com exceção das células da linhagem germinativa, todas as células que contribuem para o nosso corpo são chamadas de **células somáticas** (*soma*, corpo). Os 46 cromossomos das células somáticas humanas constituem 23 pares. Destes 23 pares, 22 são similares em homens e mulheres e são chamados de **autossomos**, numerados em ordem decrescente do maior (cro-

mossomo 1) até o menor (cromossomos 21 e 22). O par restante constitui os **cromossomos sexuais**: XX nas mulheres e XY nos homens. Cada cromossomo possui um subgrupo diferente de genes que são dispostos linearmente ao longo de seu DNA. Os membros de um par de cromossomos (descritos como **cromossomos homólogos** ou **homólogos**) possuem informações genéticas similares, isto é, têm os mesmos genes, na mesma seqüência. Em um locus específico, entretanto, eles podem ser idênticos ou ter formas levemente diferentes do mesmo gene, chamados de **alelos**. Um membro de cada par de cromossomos é herdado do pai; o outro, da mãe. Normalmente, os membros de um par de autossomos são microscopicamente indistinguíveis um do outro. Nas mulheres, os cromossomos sexuais, os dois **cromossomos X**, são igualmente indistinguíveis. Nos homens, entretanto, os cromossomos sexuais diferem. Um é um X, idêntico aos X das mulheres, herdado por um homem de sua mãe e transmitido para suas filhas. O outro, o **cromossomo Y**, é herdado de seu pai e transmitido para seus filhos. No Cap. 10, veremos algumas exceções à regra simples e quase universal de que as mulheres são XX e os homens, XY.

Existem dois tipos de divisão celular: mitose e meiose. A **mitose** é a divisão comum das células somáticas, pela qual o corpo cresce, diferencia-se, e efetua a regeneração tissular.* A divisão mitótica normalmente resulta em duas células filhas, cada uma com cromossomos e genes idênticos aos da células parental. Podem ocorrer dúzias ou mesmo centenas de mitoses sucessivas em uma linhagem de células somáticas. Em contraste, a **meiose** só ocorre na linhagem germinativa. A meiose resulta na formação de células reprodutivas (**gametas**), cada uma das quais tem apenas 23 cromossomos: um de cada tipo de autossomo e um X ou um Y. Assim, enquanto as células somáticas têm o complemento cromossômico **diploide** (*diploos*, duplo) ou o complemento $2n$ de cromossomos (46 cromossomos), os gametas têm o complemento **haploide** (*haploos*, único) ou n de cromossomos (23 cromossomos). As anomalias de número ou estrutura de cromossomos, que em geral são clinicamente significativas, podem surgir ou em células somáticas ou na linhagem germinativa por erros na divisão celular.

O CICLO DE VIDA DE UMA CÉLULA SOMÁTICA

Um ser humano começa a vida como um ovócito fertilizado (**zigoto**), uma célula diploide a partir da qual todas as células do corpo (estimadas em cerca de 100 trilhões) são derivadas, por meio de dezenas ou centenas de mitoses. A mitose obviamente é crucial para o crescimento e a diferenciação, mas ocupa apenas uma pequena parte do ciclo de vida de uma célula. O que ocorre na **intérfase**, o período entre duas mitoses sucessivas?

Como mostra a Fig. 2.1, a mitose é a mais curta das quatro fases do ciclo celular. Imediatamente após a mitose, a célula entra em uma fase chamada G_1 , na qual não há síntese de DNA. Algumas células levam um longo tempo, dias ou mesmo anos, em G_1 ; outras passam por este estágio em horas. Embora os mecanismos moleculares que controlam a progressão do ciclo celular não sejam completamente conhecidos, o ciclo celular é controlado por uma série de **pontos de controle** (*checkpoints*) que determinam a duração de cada etapa na mitose. Além disso, os pon-

*N.T.: Também existem mitoses na primeira fase da gametogênese masculina e feminina. Ver em meiose.

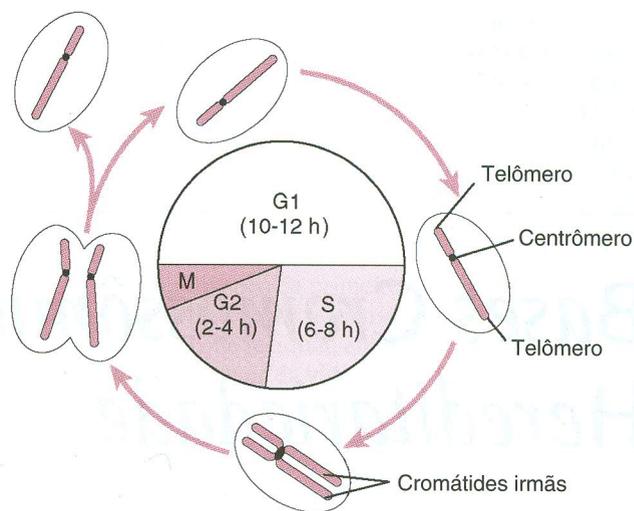


Fig. 2.1 Um ciclo celular mitótico típico, descrito no texto. São indicados os telômeros, o centrômero e as cromátides irmãs.

tos de controle monitoram e controlam a precisão da síntese de DNA, bem como a montagem e a ligação de uma elaborada rede de microtúbulos que facilita o movimento dos cromossomos. Se for detectado um dano ao genoma, estes pontos de controle pararão a progressão do ciclo celular até que sejam feitos os reparos ou, se o dano for excessivo, até que a célula seja instruída a morrer pela morte celular programada (um processo chamado de **apoptose**).

G_1 é seguido da **fase S**, o estágio de síntese de DNA. Durante este estágio, cada cromossomo, que em G_1 era uma única molécula de DNA (cujas estrutura exata examinaremos no Cap. 3), replica-se para se tornar um cromossomo bipartido que consiste em duas **cromátides irmãs** (ver Fig. 2.1), cada uma das quais contém uma cópia idêntica da molécula original linear de DNA. As pontas de cada cromossomo (ou cromátide) são marcadas por **telômeros**, que consistem em seqüências especializadas de DNA que garantem a integridade do cromossomo durante a divisão celular. As duas cromátides irmãs são mantidas fisicamente juntas no **centrômero**, uma região do DNA que se associa a várias proteínas específicas para formar o **cinetócoro**. Esta estrutura complexa serve para ligar cada cromossomo aos microtúbulos do fuso mitótico e para controlar o movimento cromossômico durante a mitose. A síntese de DNA durante a fase S é não-sincrônica em todos os cromossomos, ou mesmo dentro de um único cromossomo. Ao contrário, ao longo de cada cromossomo ela começa em centenas a milhares de pontos, chamados de **origens de replicação do DNA**. Os segmentos cromossômicos individuais têm seu próprio tempo característico de replicação durante as 6 a 8 horas da fase S.

Ao final da fase S, o conteúdo de DNA da célula dobrou, e a célula entra em um breve estágio seguinte, chamado G_2 . Durante todo o ciclo celular, os ácidos ribonucleicos e as proteínas são produzidos, e a célula aumenta de modo gradual, eventualmente dobrando sua massa total antes da mitose seguinte. G_2 termina em mitose, que começa quando os cromossomos individuais iniciam um condensamento e tornam-se visíveis ao microscópio como filamentos finos e longos, um processo que será considerado em maiores detalhes na seção seguinte e no Cap. 3.

As fases G_1 , S e G_2 juntas constituem a intérfase. Nas células humanas com divisão típica, as três fases levam um total de 16 a 24 horas, enquanto a mitose dura apenas de 1 a 2 horas (ver Fig. 2.1).

Entretanto, há uma grande variação na duração do ciclo celular, que vai desde algumas horas nas células com divisão rápida, tais como as da derme da pele ou da mucosa intestinal, até meses em outros tipos de células. De fato, alguns tipos de células, tais como os neurônios e as hemácias, não se dividem, pois são totalmente diferenciadas. Ao contrário, elas ficam permanentemente paradas durante G_1 em uma fase conhecida como G_0 . Outras células, tais como as células hepáticas, podem entrar em G_0 , mas, após um dano ao órgão, eventualmente voltam a G_1 e continuam o ciclo celular.

Mitose

Durante a fase mitótica do ciclo celular, constitui-se um elaborado aparelho para garantir que cada uma das duas células filhas receba um conjunto completo de informação genética. Este resultado é obtido por um mecanismo que distribui uma cromátide de cada cromossomo para cada célula filha e é ilustrado esquematicamente na Fig. 2.2. O processo de distribuição de uma cópia de cada cromossomo para cada célula filha é chamado de **segregação cromossômica**. A importância deste processo para o crescimento celular normal é ilustrada pela observação de que muitos tumores são invariavelmente caracterizados por um estado de desequilíbrio genético que resulta de erros mitóticos na distribuição de cromossomos para as células filhas.

O processo de mitose é contínuo, mas são distintos cinco estágios: prófase, pró-metáfase, metáfase, anáfase e telófase.

Prófase. Este estágio inicia a mitose e é marcado por uma condensação gradual dos cromossomos, eventual desaparecimento do nucléolo e começo da formação do **fuso mitótico**. Um par de centros organizadores de microtúbulos, também chamado de **centrossomos**, formam focos dos quais se irradiam os microtú-

bulos. Os centrossomos movem-se gradualmente para tomar posições nos pólos da célula.

Pró-metáfase. A célula entra na pró-metáfase quando a membrana nuclear se desfaz, permitindo que os cromossomos se dispersem na célula e se liguem, via seus cinetócoros, aos microtúbulos do fuso mitótico. Os cromossomos começam a se mover para um ponto mediano entre os pólos do fuso, um processo chamado de **congregação**. Os cromossomos continuam a se condensar durante este estágio.

Metáfase. Na metáfase, os cromossomos atingem a máxima condensação. Eles se tornam dispostos na placa equatorial da célula, balanceados pelas forças iguais exercidas no cinetócoro de cada cromossomo pelos microtúbulos que emanam dos dois pólos do fuso. Os cromossomos de uma célula humana em divisão são analisados mais facilmente na metáfase ou no estágio de pró-metáfase da mitose (ver discussão mais adiante e no Cap. 9).

Anáfase. A anáfase começa abruptamente quando os cromossomos se separam no centrômero. As cromátides irmãs de cada cromossomo agora se tornam **cromossomos filhos** independentes, que se movem para os pólos opostos da célula (ver Fig. 2.2).

Telófase. Na telófase, os cromossomos começam a se descondensar de seu estado altamente contraído, começa a ser reconstituída a membrana nuclear ao redor de cada um dos dois núcleos filhos e cada núcleo gradualmente reassume seu aspecto interfásico.

Para completar o processo da divisão celular, o citoplasma é clivado por um processo conhecido como **citocinese**, o qual

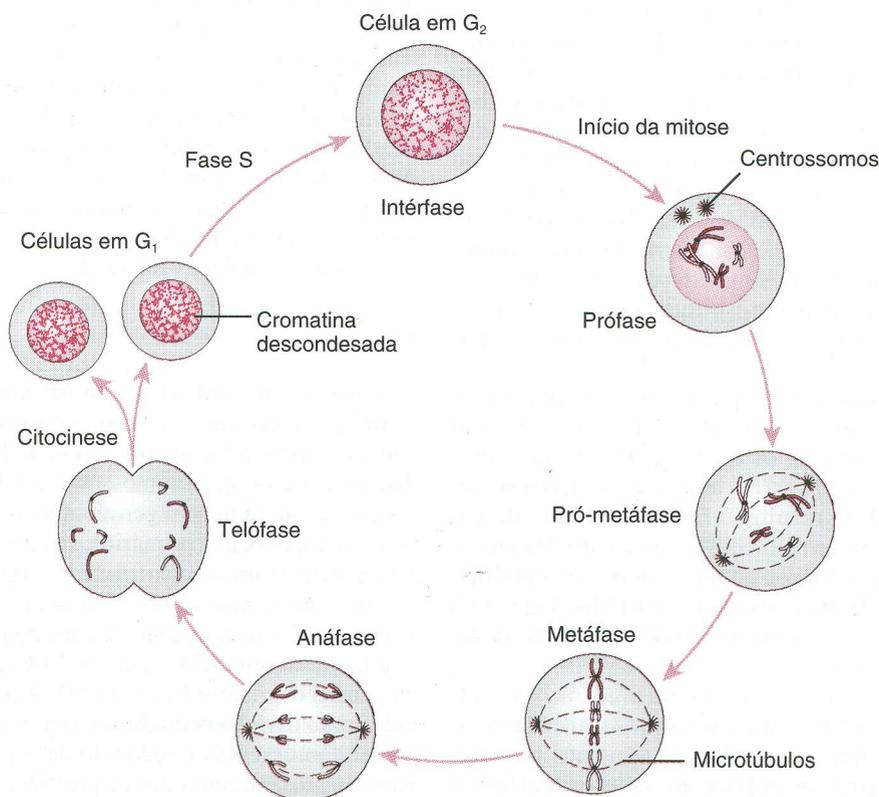


Fig. 2.2 Mitose. Representação diagramática, mostrando apenas dois pares de cromossomos. Para maiores detalhes, ver o texto.

começa à medida que os cromossomos se aproximam dos pólos do fuso. Formam-se duas células filhas completas, cada uma com um núcleo contendo toda a informação genética da célula original.

Há uma diferença importante entre uma célula que entra em mitose e uma que acabou de completar o processo. Cada cromossomo da célula original em G_2 tem um par de cromátides, mas os cromossomos da células filhas consistem em apenas uma cópia do material genético. Esta cópia só será duplicada quando a célula filha atingir a fase S do próximo ciclo celular (ver Fig. 2.1). Todo o processo de mitose garante uma duplicação ordenada e uma distribuição do genoma por sucessivas divisões celulares.

O Cariótipo Humano

Os cromossomos condensados de uma célula humana em divisão são prontamente analisados na metáfase ou na pró-metáfase. Nestes estágios, os cromossomos são visíveis ao microscópio como uma **dispersão cromossômica** e cada cromossomo pode ser visto constituído de suas cromátides irmãs, unidas pelo centrômero.

A maioria dos cromossomos pode ser diferenciada não só por seu tamanho, mas também pela localização do centrômero. O centrômero é aparente como uma **constricção primária**, um marco citogenético reconhecível, dividindo o cromossomo em dois **braços**, um braço curto, designado por **p** (de *petit*), e um braço longo, designado por **q**. Os métodos de coloração originalmente disponíveis para análise citogenética humana, entretanto, não permitiam a identificação individual dos 24 tipos de cromossomos (22 autossomos, X e Y). Os cromossomos podiam ser classificados apenas em sete grupos, designados pelas letras A a G, com base em seu tamanho geral e posição do centrômero. Estas designações não são mais de uso geral, mas são vistas na literatura. Com as técnicas de uso comum hoje em dia, todos os cromossomos podem ser individualmente identificados.

A Fig. 2.3 mostra uma célula em pró-metáfase na qual os cromossomos foram corados pelo método de bandeamento Giemsa (**bandeamento G**), a técnica mais amplamente usada nos laboratórios de citogenética. Primeiro os cromossomos são tratados com tripsina, para digerir as proteínas cromossômicas, e então com o corante Giemsa. Cada par de cromossomos coram-se de modo característico de bandas claras e escuras (bandas G). Usando este método e outras técnicas de bandeamento, todos os cromossomos podem ser individualmente diferenciados. Mais ainda: a natureza de qualquer anomalia estrutural ou numérica pode ser prontamente determinada, como veremos em maiores detalhes nos Caps. 9 e 10.

Embora os especialistas com frequência possam analisar os cromossomos metafásicos diretamente ao microscópio, um procedimento comum é recortar os cromossomos de uma fotomicrografia e arrumá-los aos pares em uma classificação padrão, como mostra a Fig. 2.4. O resultado final é chamado de um **cariótipo**. A palavra *cariótipo* também é usada para designar o conjunto cromossômico padrão de um indivíduo (“um cariótipo masculino normal”) ou de uma espécie (“o cariótipo humano”) e, como verbo, para se referir ao processo de preparação de tal figura padrão (“cariotipar”).

Ao contrário dos cromossomos vistos em preparações coradas ao microscópio ou em fotografias, os cromossomos de células vivas são estruturas fluidas e dinâmicas. Durante a mitose, por exemplo, a cromatina de cada cromossomo interfásico condensa-se muito (Fig. 2.5). Na prófase, quando os cromossomos tornam-se visíveis ao microscópio óptico, o cromossomo 1



Fig. 2.3 Uma dispersão cromossômica preparada a partir de uma cultura de linfócitos que foi corada com bandeamento Giemsa (bandeamento G). O núcleo de cor escura adjacente aos cromossomos é de uma célula diferente em intérfase, quando o material cromossômico está difuso pelo núcleo. (Fotomicrografia por cortesia de Stuart Schwartz, University Hospitals of Cleveland.)

ficou condensado a um tamanho total de cerca de $50 \mu\text{m}$. Quando condensado de forma máxima na metáfase, o DNA dos cromossomos tem cerca de $1/10.000$ de seu estado totalmente distendido. Quando os cromossomos são preparados para revelar bandas (ver Figs. 2.3 e 2.4), até 1.000 bandas ou mais podem ser reconhecidas em preparações coradas de todos os cromossomos, e cada banda citogenética contém, portanto, até 50 genes ou mais. Após a metáfase, à medida que as células completam a mitose, os cromossomos descondensam-se e voltam ao seu estado relaxado como cromatina no núcleo interfásico, prontos para começar o ciclo outra vez (ver Fig. 2.5).

Meiose

A meiose é o tipo de divisão celular pelo qual as células diplóides da linhagem germinativa originam gametas haplóides. A meiose consiste em uma rodada de síntese de DNA seguida de duas rodadas de segregação cromossômica e divisão celular (Fig. 2.6). As células na linhagem germinativa que sofrem meiose, espermátócitos e ovócitos primários, são derivadas do zigoto por uma longa série de mitoses antes do início da meiose.

Os gametas masculinos e femininos têm histórias diferentes, mas a seqüência de eventos é a mesma, embora suas épocas sejam bem diferentes. As duas divisões meióticas sucessivas são chamadas de meiose I e meiose II. A meiose I também é conhecida como **divisão reducional**, pois é a divisão na qual o número de cromossomos é reduzido de diplóide para haplóide pelo pareamento de homólogos na prófase e pela sua segregação para células diferentes na anáfase da meiose I. Os cromossomos X e Y não são homólogos no sentido estrito, mas têm segmentos

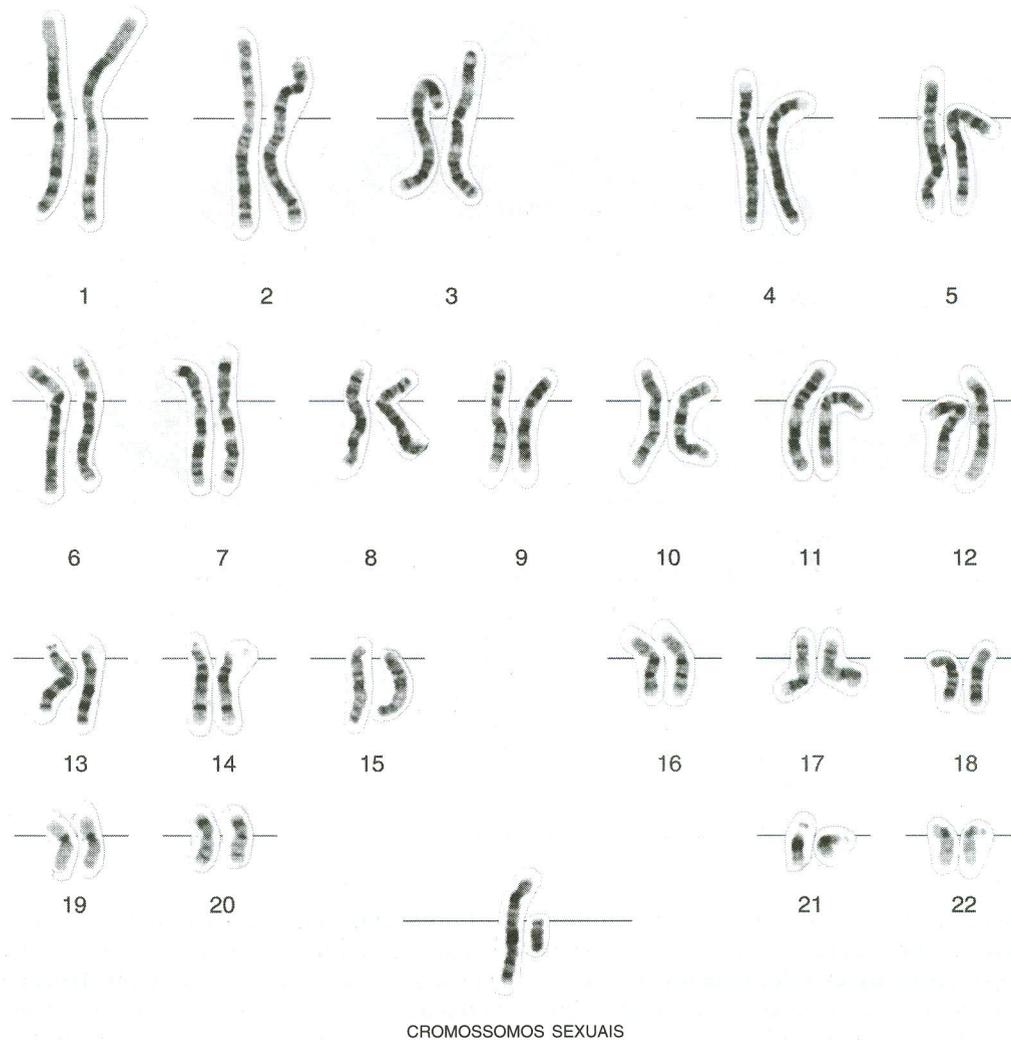


Fig. 2.4 Um cariótipo humano masculino com bandejamento Giemsa (bandejamento G). Os cromossomos estão no estágio de pró-metáfase da mitose e estão dispostos em uma classificação padrão, numerados de 1 a 22 em ordem de tamanho, com os cromossomos X e Y mostrados separadamente. (Fotomicrografia por cortesia de Stuart Schwartz, University Hospitals of Cleveland.)

homólogos nas pontas de seus braços curtos e longos e ficam pareados em ambas as regiões.

A meiose I também é notável porque é o estágio no qual ocorre a **recombinação** genética (também chamada de **crossing over** **meiótico**). Neste processo, os segmentos homólogos de DNA são trocados entre as cromátides não-irmãs de um par de cromossomos homólogos, garantindo assim que nenhum dos gametas produzidos pela meiose seja idêntico a outro. O conceito de recombinação é fundamental para o processo de mapeamento dos genes responsáveis por distúrbios herdados, como discutiremos com mais detalhes no Cap. 8. Como a recombinação envolve o entrelace físico dos dois homólogos até um ponto apropriado durante a meiose I, ela também é crítica para garantir a segregação cromossômica apropriada durante a meiose. A falha em se recombinar de forma apropriada pode levar a uma segregação errada de cromossomos na meiose I e é uma causa freqüente de anomalias cromossômicas, como a síndrome de Down (ver Cap. 9).

A meiose II segue-se à meiose I sem uma etapa intercalar de replicação do DNA. Como na mitose comum, as cromátides separam-se e uma cromátide de cada cromossomo passa para cada célula filha. Alguns dos estágios distintos na meiose, bem como o processo de crossing over, são mostrados na Fig. 2.7.

A Primeira Divisão Meiótica (Meiose I)

PRÓFASE I

A prófase da meiose I é um processo complicado que difere da prófase mitótica de vários modos, com conseqüências genéticas importantes. Vários estágios são definidos. Ao longo de todos os estágios, os cromossomos condensam-se continuamente, ficando mais curtos e mais grossos.

Leptóteno. Os cromossomos, que já se replicaram durante a fase S anterior, tornam-se visíveis como filamentos finos que estão começando a se condensar. Neste estágio inicial, as duas cromátides irmãs de cada cromossomo estão em tal proximidade que não podem ser distintas.

Zigóteno. Neste estágio, os cromossomos homólogos começam a se parear ao longo de todo o seu comprimento. O processo de pareamento, ou **sinapse**, normalmente é muito preciso, colocando seqüências correspondentes de DNA em alinhamento ao longo do tamanho de todo o cromossomo.

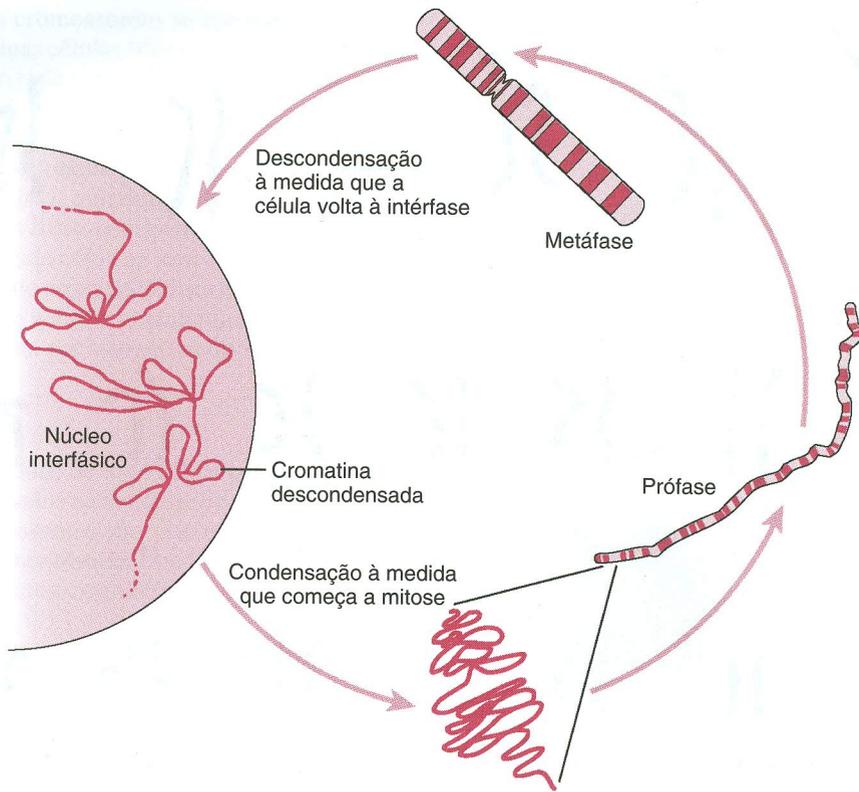


Fig. 2.5 Ciclo de condensação e descondensação à medida que um cromossomo progride no ciclo celular.

Embora a base molecular da sinapse não seja totalmente compreendida, a microscopia eletrônica revela que os cromossomos são mantidos juntos por um **complexo sinaptinêmico**, uma estrutura contendo proteínas (Fig. 2.8). O complexo sinaptinêmico é essencial ao processo de recombinação.

Paquíteno. Durante este estágio, os cromossomos tornam-se mais helicoidizados. A sinapse está completa e cada par de homólogos apresenta-se como um **bivalente** (às vezes chamado de **tétrade** porque contém quatro cromátides). O paquíteno é o estágio no qual ocorre o crossing over (ver Fig. 2.7).

Diplóteno. Após a recombinação, o complexo sinaptinêmico desaparece, e os dois componentes de cada bivalente agora começam a se separar uns dos outros. Embora os cromossomos homólogos separem-se, cada um de seus centrômeros permanece intato, de modo que cada conjunto de cromátides irmãs inicialmente permanece unidas. Eventualmente os dois homólogos de cada bivalente são mantidos juntos apenas em pontos chamados **quiasmas** (cruzamentos), que são tidos como marcando os locais de crossings. O número médio de quiasmas vistos em espermatócitos humanos é de cerca de 50, isto é, vários por bivalente.

Diacinese. Neste estágio, os cromossomos atingem a condensação máxima.

METÁFASE I

A metáfase I começa, como na mitose, quando a membrana nuclear desaparece. Forma-se um fuso, e os cromossomos pareados alinham-se na placa equatorial com seus centrômeros orientados para pólos diferentes.

ANÁFASE I

Os dois membros de cada bivalente separam-se e seus respectivos centrômeros com as cromátides irmãs ligadas são levados para pólos opostos da célula, em um processo chamado

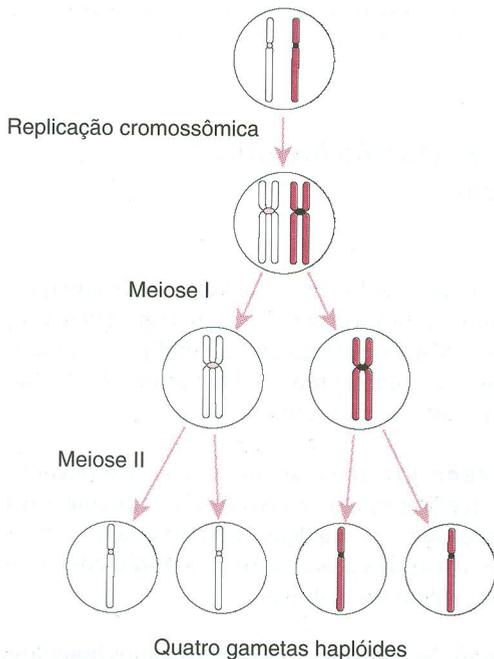
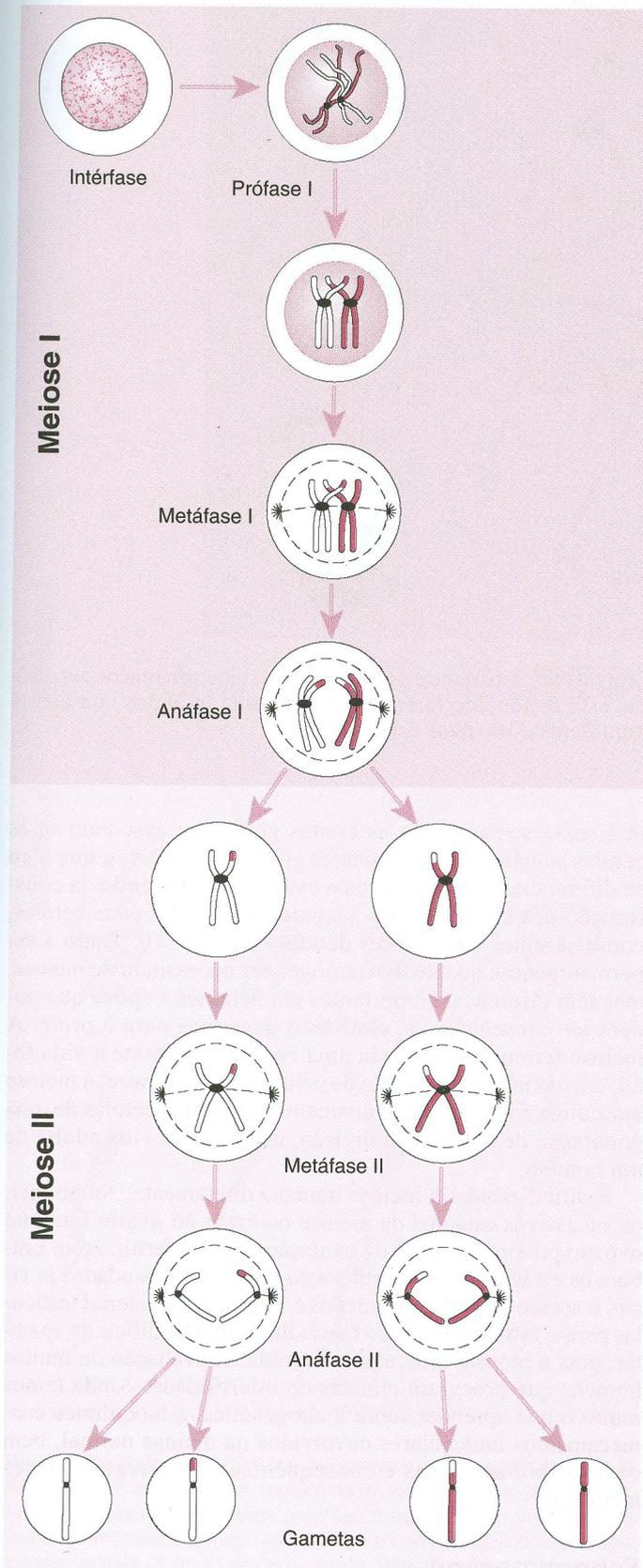


Fig. 2.6 Uma representação simplificada das etapas essenciais na meiose, consistindo em uma rodada de replicação do DNA, seguida de duas rodadas de segregação cromossômica, meiose I e meiose II.



de **disjunção**. Assim, o número de cromossomos é reduzido à metade, e cada produto celular da meiose I tem o número haplóide de cromossomos. Os bivalentes diferentes se segregam independentemente um do outro e, como resultado, os conjuntos originais de cromossomos paterno e materno são distribuídos em combinações aleatórias. O número possível de combinações dos 23 pares de cromossomos que podem estar presentes nos gametas é 2^{23} (mais de 8 milhões). De fato, a variação no material genético que é transmitido do genitor para a prole é muito maior que isto por causa do processo de **crossing over**. Como resultado deste processo, cada cromátide contém tipicamente segmentos derivados de cada membro do par cromossômico parental. Por exemplo, neste estágio, um cromossomo 1 típico é composto de três a cinco segmentos, alternadamente de origem paterna e materna. (Ver uma maior discussão no Cap. 8.)

Muitos erros podem ocorrer na divisão celular. A anáfase da meiose I é a etapa mais propensa a erro, o que resulta em ambos os homólogos de um par cromossômico indo para o mesmo pólo em vez de para polos opostos. Este processo patológico é chamado de **não-disjunção**. Algumas das consequências das irregularidades meióticas serão discutidas nos Caps. 9 e 10.

TELÓFASE I

Na telófase, os dois conjuntos haplóides de cromossomos normalmente se agrupam em polos opostos da célula.

Citocinese

Após a telófase I, a célula divide-se em duas células filhas haplóides e entra na intérfase meiótica. Na espermatogênese, o citoplasma é dividido mais ou menos igualmente entre as duas células filhas (Fig. 2.9), mas na ovogênese um produto (o ovócito secundário) recebe quase todo o citoplasma, e o produto recíproco torna-se o primeiro glóbulo polar (Fig. 2.10). Em contraste à mitose, a intérfase é curta, e a meiose II começa. O ponto notável que distingue a intérfase meiótica e mitótica é que não há fase S (sem síntese de DNA) entre a primeira e a segunda divisões meióticas.

A Segunda Divisão Meiótica (Meiose II)

A segunda divisão meiótica é similar a uma mitose comum, exceto pelo fato de que o número de cromossomos da célula que entra em meiose II é haplóide. O resultado final é de quatro células haplóides, cada uma contendo 23 cromossomos (ver Fig. 2.7). Como mencionado antes, por causa do **crossing over** na

Fig. 2.7 Representação diagramática da meiose e suas conseqüências. Um único par de cromossomos e um só crossing são mostrados, levando à formação de quatro gametas distintos. Os cromossomos replicam-se durante a intérfase e começam a se condensar à medida que a célula entra na prófase da meiose I. Na meiose I, os cromossomos ficam pareados e recombina-se. Os quiasmas são visíveis à medida que os homólogos alinham-se na metáfase I, com os centrômeros orientados para polos opostos. Na anáfase I, a troca de DNA entre os homólogos é aparente à medida que os cromossomos são levados para polos opostos. Após o término da meiose I e da citocinese, a meiose II continua com uma divisão tipo mitose. Os cinetócoros irmãos separam-se e movem-se para os polos opostos na anáfase II, gerando quatro produtos haplóides.

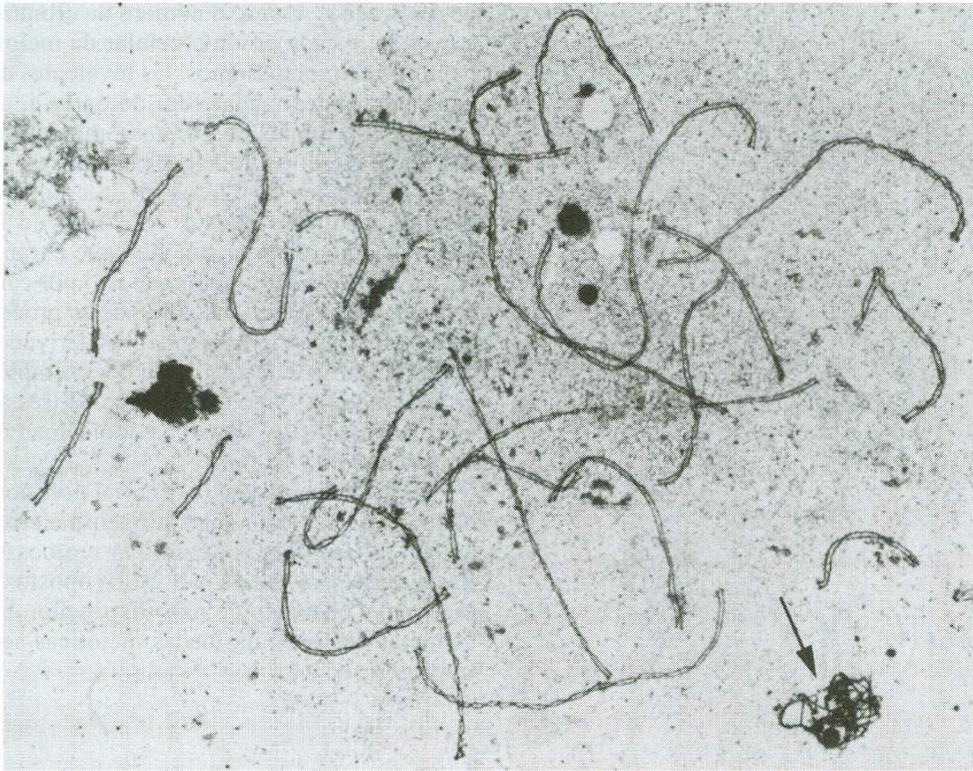


Fig. 2.8 Micrografia eletrônica de um espermatócito primário humano em meiose, mostrando os 22 complexos sinaptonêmicos autossômicos e o par XY (*seta*). O DNA de cada bivalente não é visível, mas está distendido lateralmente em cada lado dos complexos sinaptonêmicos. (Fotomicrografia por cortesia de A. C. Chandley, Western General Hospital, Edinburgh.)

meiose I, os cromossomos dos gametas resultantes não são idênticos. A segregação de diferentes alelos paternos e maternos de cada gene ocorre durante a primeira ou a segunda divisão meiótica (ver boxe), dependendo de se eles estiveram envolvidos em um evento de crossing na meiose I.

GAMETOGÊNESE HUMANA E FERTILIZAÇÃO

As células germinativas humanas primordiais são reconhecíveis na quarta semana do desenvolvimento do embrião, na endoderme do saco vitelínico. A partir daí, elas migram duran-

te a sexta semana para as cristas genitais e associam-se às células somáticas para formar as gônadas primitivas, que logo se diferenciam em testículos e ovários, dependendo da constituição dos cromossomos sexuais (XY ou XX) das células, como veremos em maiores detalhes no Cap. 10. Tanto a espermatogênese quanto a ovogênese necessitam de meiose, mas têm diferenças importantes em detalhes e época que podem ter conseqüências clínicas e genéticas para a prole. A meiose feminina é iniciada uma vez, cedo durante a vida fetal, em um número limitado de células. Em contraste, a meiose masculina é iniciada continuamente em muitas células de uma população de células em divisão, ao longo da vida adulta de um homem.

É difícil estudar a meiose humana diretamente. Na mulher, os sucessivos estágios da meiose ocorrem no ovário fetal, no ovócito próximo à época da ovulação e após a fertilização. Embora os estágios de pós-fertilização possam ser estudados *in vitro*, o acesso aos estágios iniciais é limitado. O material testicular para o estudo da meiose masculina é menos difícil de se obter, pois a biópsia testicular é incluída na avaliação de muitos homens que procuram clínicas de infertilidade. Ainda temos muito o que aprender sobre a citogenética, a bioquímica e os mecanismos moleculares envolvidos na meiose normal, bem como sobre as causas e conseqüências das irregularidades meióticas.

Conseqüências Genéticas da Meiose

1. **Redução do número de cromossomos** de diplóide para haplóide, a etapa essencial na formação de gametas.
2. **Segregação de alelos**, tanto na meiose I quanto na meiose II, de acordo com a primeira lei de Mendel.
3. Embaralhamento do material genético por **distribuição independente dos homólogos**, de acordo com a segunda lei de Mendel.
4. Embaralhamento adicional de material genético por **crossing over**, que é tido como tendo evoluído como um mecanismo para aumentar substancialmente a variação genética, mas que, além disso, é crucial para garantir a distribuição cromossômica normal.

Espermatogênese

Os estágios da espermatogênese são mostrados na Fig. 2.9. Os **espermatozoides** são formados nos túbulos seminíferos dos testículos após ter sido atingida a maturidade sexual. Os túbulos

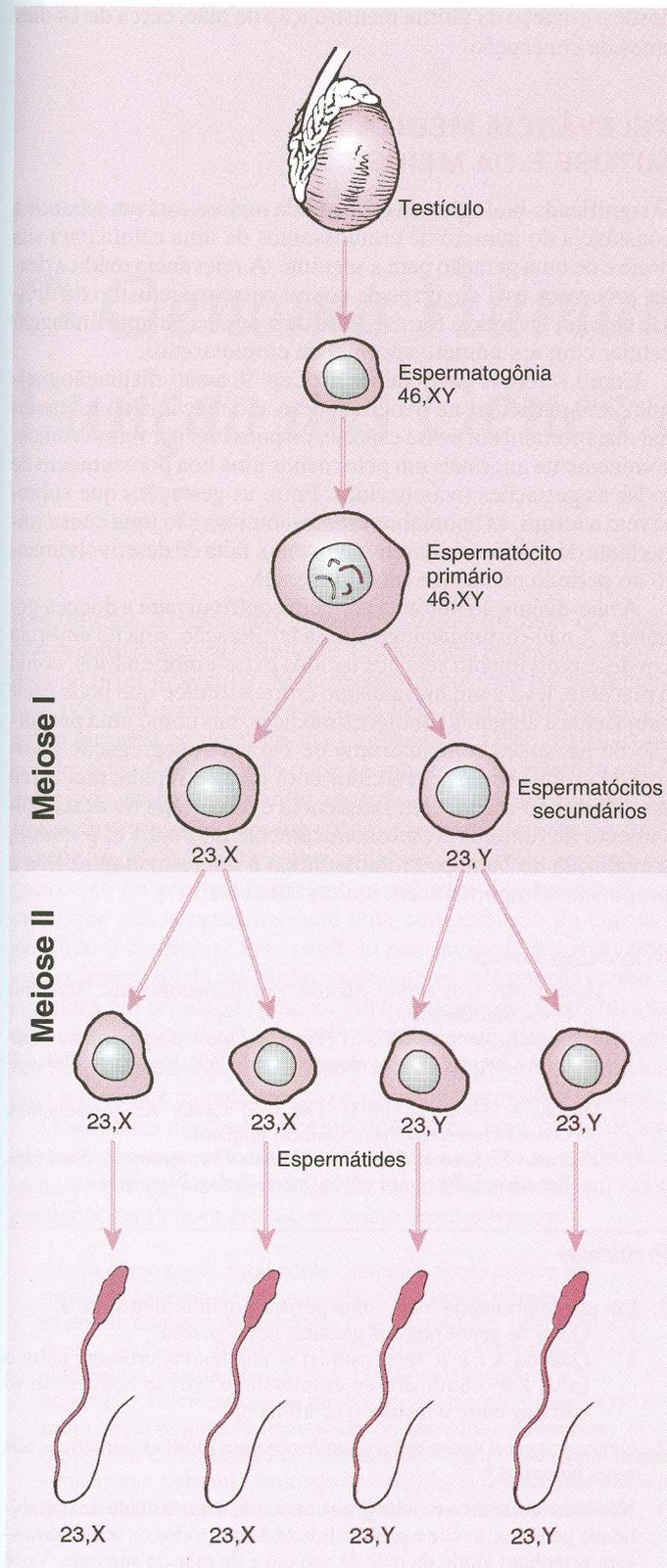


Fig. 2.9 Diagrama para ilustrar a espermatogênese em relação às duas divisões meióticas. A seqüência de eventos começa na puberdade e leva cerca de 64 dias para se completar. São mostrados o número de cromossomos (46 ou 23) e a constituição dos cromossomos sexuais (X ou Y) de cada célula. (Modificada de Moore K. L. e Persaud T. V. N. [1998] *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 6.^a ed. W.B. Saunders, Philadelphia.)

são revestidos de **espermátogônias**, que estão em estágios diferentes de diferenciação. Estas células desenvolveram-se de células germinativas primordiais por uma longa série de mitoses. O último tipo de célula na seqüência de desenvolvimento é o **espermátócito primário**, que sofre meiose I para formar dois **espermátócitos secundários** haplóides. Os espermátócitos secundários rapidamente entram na meiose II, cada um formando duas **espermátides**, que se diferenciam sem outras divisões em **espermatozoides**. Nos seres humanos, todo o processo leva cerca de 64 dias. O enorme número de espermatozoides produzidos, tipicamente 200 milhões por ejaculação e uma estimativa de 10^{12} durante a vida, requer várias centenas de mitoses sucessivas.

Ovocitogênese

Em contraste à espermatogênese, que é contínua durante a vida adulta, a ovogitogênese é confinada ao desenvolvimento pré-natal. O processo é mostrado na Fig. 2.10. Os ovócitos desenvolvem-se das **ovogônias**, células no córtex ovariano que descendem das células germinativas primordiais por uma série de cerca de 30 mitoses. Cada ovogônia é a célula central de um folículo em desenvolvimento. Por volta do terceiro mês do desenvolvimento pré-natal, as ovogônias do embrião começaram a se desenvolver em **ovócitos primários**, a maioria dos quais já entrou em prófase I da meiose. O processo de ovogitogênese não é sincronizado, coexistindo tanto estágios iniciais quanto avançados no ovário fetal. Existem cerca de 2,5 milhões de ovócitos na época do nascimento, mas a maioria se degenera e apenas cerca de 400 eventualmente amadurecem. Na época do nascimento todos os ovócitos primários atingiram a prófase I, e aqueles que não se degeneram permanecem neste estágio por décadas.

Após uma mulher ter atingido a maturidade sexual, cada folículo individual amadurece e ocorre a ovulação. Cada ovócito completa rapidamente a meiose I, dividindo-se de tal modo que uma célula torna-se o ovócito secundário, contendo a maioria do citoplasma com suas organelas, e a outra se torna o primeiro glóbulo polar (ver Fig. 2.10). A meiose II começa imediatamente e continua para o estágio de metáfase durante a ovulação, mas só se completa se ocorrer a fertilização.

Fertilização

A fertilização do ovócito em geral ocorre na trompa falopiana cerca de um dia após a ovulação. Embora um grande número de espermatozoides esteja presente, a penetração de um só deles no ovócito desencadeia uma série de eventos bioquímicos que impedem a entrada de outro espermatozoide.

A fertilização é seguida do término da meiose II, com a formação do segundo glóbulo polar (ver Fig. 2.10). Os cromossomos do ovócito fertilizado e do espermatozoide tornam-se **pró-núcleos**, cada um circundado por uma membrana nuclear. Os cromossomos do **zigoto** diplóide replicam-se logo após a fertilização, e o zigoto divide-se por mitose para formar duas células filhas diplóides. Esta mitose é a primeira de uma série de divisões de clivagem que iniciam o processo de desenvolvimento embrionário (ver Cap. 17).

Embora o desenvolvimento comece com a formação do zigoto (concepção), em medicina clínica, o estágio e a duração da gestação em geral são contados como a "idade menstrual", indo

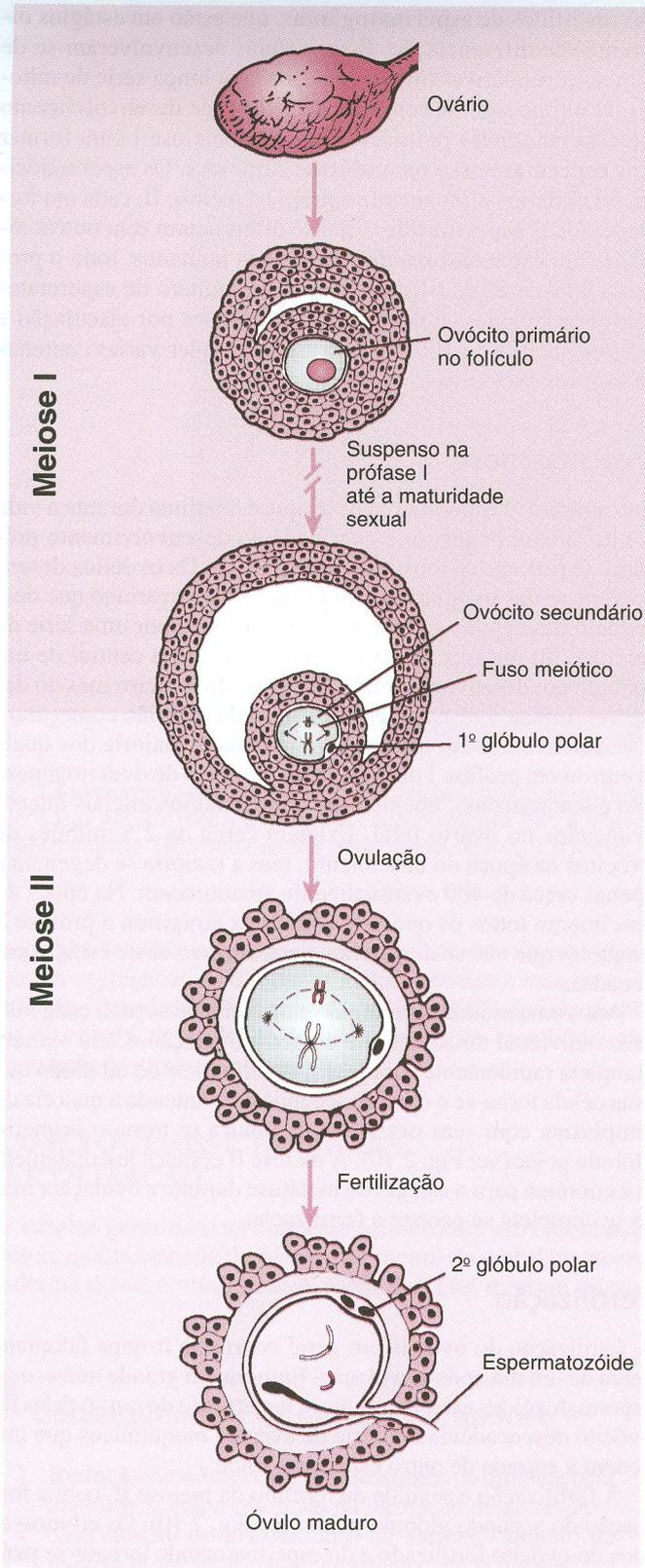


Fig. 2.10 Diagrama para ilustrar a ovogênese humana e a fertilização em relação às duas divisões meióticas. Os ovócitos primários são formados no período pré-natal e ficam suspensos na prófase da meiose I por décadas, até o início da puberdade. Um ovócito completa a meiose I à medida que seus folículos amadurecem, resultando em um ovócito secundário e o primeiro glóbulo polar. Após a ovulação, cada ovócito continua até a metáfase da meiose II. A meiose II só se completa se ocorrer a fertilização, resultando em um óvulo maduro e o segundo glóbulo polar.

desde o começo da última menstruação da mãe, cerca de 14 dias antes da concepção.

RELEVÂNCIA MÉDICA DA MITOSE E DA MEIOSE

O significado biológico da mitose e da meiose está em garantir a constância do número de cromossomos de uma célula para sua prole e de uma geração para a seguinte. A relevância médica destes processos está em erros de um ou outro mecanismo de divisão celular, levando à formação de uma pessoa ou uma linhagem celular com um número anormal de cromossomos.

Como veremos em detalhes no Cap. 9, a não-disjunção meiótica, em particular na ovogênese, é o mecanismo mutacional mais comum em nossa espécie, responsável por fetos cromossomicamente anormais em pelo menos uma boa porcentagem de todas as gestações reconhecidas. Entre as gestações que sobrevivem a termo, as anomalias cromossômicas são uma causa importante de defeitos de desenvolvimento, falta de desenvolvimento no período neonatal e retardo mental.

A não-disjunção mitótica também contribui para a doença genética. A não-disjunção logo após a fertilização, seja no embrião em desenvolvimento seja nos tecidos extra-embriônicos, como a placenta, leva a um mosaïcismo cromossômico que pode estar subjacente a algumas condições médicas, tais como uma proporção de pacientes com síndrome de Down. A segregação anormal de cromossomos em tecidos com divisão rápida, tais como nas células do cólon, com frequência é uma etapa no desenvolvimento de tumores cromossomicamente anormais e, portanto, a avaliação do balanço cromossômico é um teste diagnóstico e prognóstico importante em muitos cânceres.

Referências Gerais

- Handel MA (ed) (1998) Meiosis and Gametogenesis. Academic Press, San Diego.
- Moore KL, Persaud TVN (1998) The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 6th ed. WB Saunders, Philadelphia.
- Murray A, Hunt T (1993) The Cell Cycle: An Introduction. Oxford University Press, Oxford, England.
- Therman E, Susman M (1993) Human Chromosomes: Structure, Behavior, Effects, 3rd ed. Springer-Verlag, New York.

Problemas

- Em um determinado locus, uma pessoa tem dois alelos A e a .
 - Quais os genótipos dos gametas desta pessoa?
 - Quando A e a se segregam (i) se não houver crossing entre o locus e o centrômero do cromossomo? (ii) se houver um só crossing entre o locus e o centrômero?
- Qual a principal causa das anomalias cromossômicas numéricas nos seres humanos?
- Não considerando o crossing, que aumenta a quantidade de variabilidade genética, avalie a probabilidade de que todos os seus cromossomos tenham vindo da mãe de seu pai e da mãe de sua mãe. Você seria homem ou mulher?
- Um cromossomo que está entrando em meiose é composto de duas cromátides, cada uma das quais tem uma única molécula de DNA.
 - Em sua espécie, ao final da meiose I, quantos cromossomos existem por célula? Quantas cromátides?
 - Ao final da meiose II, quantos cromossomos existem por célula? Quantas cromátides?
 - Quando o número diplóide de cromossomos é restaurado? Quando a estrutura de duas cromátides de um típico cromossomo metafásico é restaurada?