

# Portadores de PKU

## Quantos existem na sua cidade natal?

by  
David J. Grisé  
Department of Life Sciences  
Texas A&M University–Corpus Christi

### Part 1 – PKU

Um dia, na aula de Biologia, Jane estava tomando notas sobre características que são determinadas por um único gene dominante e um alelo recessivo. Ela não estava lá muito interessada porque o exemplo usado em sala de aula era a cor da semente em ervilhas. Apesar de ela preferir muito mais estar mandando mensagens para amigos sobre uma ida à praia perto da universidade de Corpus Christi naquele dia, ela anotou que amarelo era o alelo dominante, que o alelo para a semente verde é recessivo em relação ao alelo para a semente amarela, que heterozigotos tem sementes amarelas, blá blá blá. Ainda bem que o relógio finalmente marcou 11:50 da manhã e ela estava liberada!

Depois da aula, Jane foi encontrar uns amigos para o almoço. Anna pergunta, “Jane, você não almoçou batata assada e brócolis ontem e anteontem também? *Peraí*, você também não bebeu a mesma coisa nesses últimos dias? Por quê?”

“Logo que nasci fui diagnosticada com uma condição chamada de fenilcetonúria, PKU que é como chamam em inglês, fica mais fácil,” explica Jane. “Não entendo muito bem como funciona. Meus pais me fizeram seguir uma dieta especial que os médicos prescreveram. Minha alimentação tem muito pouco do aminoácido fenilalanina. Mas faltam alguns nutrientes, então bebo uma lata dessa bebida nutritiva todo dia. Caitlin, lê para mim o aviso atrás da lata de refrigerante diet que você tá tomando.”

“Por que tem um aviso no meu refri?” pergunta Caitlin. “Ah! Tem mesmo! Diz o seguinte, *Fenilcetonúricos: contém fenilalanina*.”

Jane continua, “Se eu tomar isso, não consigo nem pensar direito. Logo que cheguei aqui, não segui a dieta direito. Não conseguia me lembrar de nada, não conseguia me concentrar, nem prestar atenção nas aulas. Era impossível entender biologia quando eu estava comendo comida ‘normal’. Agora que voltei à dieta, ainda acho a matéria difícil, mas não tanto quanto quando comia comida ‘normal’”

Mariela, então, pergunta, “Jane, se você não pode comer comida ‘normal’, o que pode comer?”

“Como coisas como essas que comi hoje,” responde Jane. “Como muitas frutas, legumes, pães com baixo teor de proteína e massa. Tomo uma daquelas latas de bebida preparada,

livre de fenilalanina, que tem proteínas, vitaminas e minerais todos os dias. Minha refeição típica consiste de dois tipos de legumes e uma batata assada.”

“Mais alguém na sua família tem que seguir essa mesma dieta?”, pergunta Megan.

“Não, meus pais, irmão e irmã não tem PKU, então podem comer comida ‘normal’.

Amanda, melhor amiga de Jane, fala, “Pessoal, a aula de laboratório começa em dez minutos. Melhor a gente ler o material para poder responder o teste que tem antes.”

Mais tarde, Amanda liga para Jane e pergunta se ela já começou a responder as perguntas que tinham que entregar na aula de sexta-feira. Amanda normalmente nem olhava essas perguntas até o último minuto, mas como ela estava achando a matéria difícil, ela deu uma olhada antes. Ela lê a primeira pergunta para Jane:

*Digamos que o formato do lóbulo da orelha em humanos é determinado por um único gene, com dois alelos. Duas pessoas com o lóbulo solto tem um filho com o lóbulo preso. Que formato de lóbulo é determinado pelo alelo dominante? E qual é determinado pelo alelo recessivo?*

Ao ouvir a pergunta, Jane parou tudo que estava fazendo e disse para Amanda que ela tinha que fazer uma coisa e já ligava de volta. De repente Jane sentiu que começava a entender porque ela tinha PKU!

Perguntas:

1. Quais eram os sintomas de Jane quando ela comia alimentos contendo o aminoácido fenilalanina?
2. Dados esses sintomas, que órgão é o mais afetado quando uma pessoa que tem PKU inclui fenilalanina em sua dieta?
3. Uma pessoa que não tem PKU, não tem sintomas ao consumir alimentos com o aminoácido fenilalanina. Por que razão Jane tem esses sintomas quando consome alimentos com fenilalanina?

Mais tarde, naquele dia, depois de passar bastante tempo lendo o texto e fazendo pesquisa na internet para obter mais informações sobre a PKU, Jane liga para Amanda e pergunta se ela pode vir até sua casa para que possam trabalhar juntas nas perguntas da aula de biologia para entregar na sexta-feira.

“Oi, Amanda! Acho que finalmente entendi porque não posso comer comida ‘normal’!”

“Do que você tá falando, Jane? Eu ainda não consigo entender essa coisa dos alelos dominantes e recessivos. Preciso de ajuda.”

“É justamente isso, Amanda! Eu tenho dois alelos recessivos e você tem pelo menos um alelo dominante. Como eu tenho dois alelos recessivos, não consigo produzir a enzima fenilalanina hidroxilase (PAH, na sigla em inglês).”

“Fenil-o-quê?” diz Amanda. “O que a fenil-sei-lá-o-quê faz e o como isso explica qualquer coisa sobre alelos dominantes e recessivos?”

“Meus pais são heterozigotos no locus do gene para a PAH, então podem produzir PAH, que é a enzima que quebra a fenilalanina. Cada um deles me passou um alelo recessivo. Como tenho duas cópias do alelo recessivo no locus do gene para a PAH, não produzo a PAH ou consigo digerir a fenilalanina. E é por isso que tenho PKU. Quando como fenilalanina, a coisa só se acumula no meu corpo e causa os problemas.”

“Sério? Acho que isso eu entendi, mas não tenho certeza.”

“É fácil, Amanda. Pense no PKU como sendo resultado de um único gene para o qual existe um alelo dominante e um recessivo. Se uma pessoa tem ao menos um alelo dominante, ela não tem PKU, já que podem fabricar a enzima que quebra a fenilalanina. Se uma pessoa é como eu sou, terá dois alelos recessivos, não consegue fabricar a enzima e portanto tem PKU.”

“Nossa! Que ótimo trabalho você fez! Agora vai ser fácil responder as perguntas para sexta.”

Depois da aula, Amanda e Jane falam para a professora que ter entendido a genética por trás da PKU as ajudou a responder as perguntas que entregaram naquela dia. A professora delas, Courtney Jones, diz que no final daquele semestre eles iriam determinar o número de portadores de PKU em Corpus Christi, quando estivessem estudando o Princípio de Hardy-Weinberg, também conhecido como Equilíbrio de Hardy-Weinberg.

### Perguntas

Defina os símbolos para os alelos no locus do gene para a PAH e depois responda as seguintes perguntas:

4. Quais são os genótipos dos pais de Jane?
5. Quais são os genótipos do irmão e da irmã de Jane?
6. Qual é o genótipo de Jane?

## Parte II – Hardy-Weinberg

“Hoje vamos começar a falar sobre o Princípio ou Equilíbrio de Hardy-Weinberg,” explica a Dra. Jones no final da aula. “O Princípio ou Equilíbrio de Hardy-Weinberg é muitas vezes usado como base para uma comparação. É uma hipótese nula. A frequência de alelos e genótipos em uma população não irá mudar ao longo do tempo, a não ser que forças evolucionárias estejam agindo sobre aquela população. Hoje já não temos mais tempo; por favor trabalhem nas perguntas sobre Hardy-Weinberg para sexta-feira.”

Jane e Amanda se reúnem na quinta de noite para falar sobre as perguntas que tinham que entregar no dia seguinte. A primeira pergunta dizia respeito aos dados necessários para determinar o número de portadores na população.

“Jane, o que é um portador?”

“Meus pais são portadores, Amanda. Eles não tem PKU, porque tem o alelo dominante que produz a enzima PAH, mas carregam com eles o alelo recessivo que não produz PAH.”

“Então, Jane, sabemos que seus pais são portadores. Será que a gente pode calcular o número de portadores na população e passar para a próxima pergunta?”

“Do que você tá falando, Amanda? Para a maioria das pessoas não dá para saber se são portadoras ou não.”

“Mas Jane, nós sabemos se uma pessoa é portadora ou não. Sabemos que seus pais são portadores. Basta a gente contar o número de portadores e depois dividir pelo número de pessoas em uma população e assim chegar à frequência de portadores e inserir esse número na equação.”

### Perguntas

1. Quem tem razão? Será que Jane e Amanda podem contar diretamente o número de portadores em uma população? Justifique.
2. Jane e Amanda podem determinar a frequência de cada alelo e/ou genótipos na população simplesmente contando? Se positivo, qual ou quais?

### Parte III – Portadores

Depois de determinar que Jane estava certa e que elas não podem contar diretamente os portadores em uma população, Amanda abre seu caderno de biologia com as anotações da palestra. A Dra. Jones explicou que a Equação de Hardy-Weinberg, ou seja a expressão matemática do Princípio de Hardy-Weinberg, pode ser descrita assim:

$$(p+q)^2=1 \text{ ou assim } (p^2 + 2pq + q^2)= 1$$

“Jane, que diabos são p e q?”

Após consultar o texto, Jane diz o seguinte, “acho que entendi: p e q são a frequência dos alelos. Acho que nesse caso de domínio completo com dois alelos, o p representa a frequência do alelo dominante e o q representa a frequência do alelo recessivo.”

“Certo, então com apenas dois alelos, teríamos  $p + q = 1$ . Ainda assim não entendo como isso pode ajudar, porque não podemos determinar o p ou o q só contando o número de pessoas em uma população.”

“Amanda, tem alguma outra forma dessa equação para os genótipos?”

“Tem sim, tá aqui. Acho que  $p^2$  representa a frequência do genótipo dominante homozigoto, e  $2pq$  representa a frequência dos genótipos heterozigotos e que  $q^2$  representa a frequência do genótipo recessivo homozigoto.”

“Isso parece estar certo,” diz Jane. “E faz sentido, porque tem apenas três genótipos.”

“E agora? Fazemos o quê?”, pergunta Amanda.

“Sei lá,” responde Jane. “A gente podia começar vendo se sabemos algum desses cinco valores. Conhecemos  $q^2$ .”

“Certo!” diz Amanda. “Podíamos contar as pessoas com o fenótipo recessivo em Corpus Christi e depois dividir o total pelo número de pessoas em Corpus Christi e assim teríamos o  $q^2$ .”

“Exato!”, exclama Jane. “E como sabemos  $q^2$ , podemos determinar q. E se conhecemos q, podemos determinar p. E assim terminamos as perguntas!”

Perguntas:

1. Uma vez que Jane e Amanda sabem a frequência do genótipo recessivo homozigoto ( $q^2$ ), como podem determinar a frequência do alelo recessivo (q)?
2. Como Jane e Amanda podem determinar a frequência do alelo dominante (p)?

3. Se 33 de cada 300.000 pessoas em Corpus Christi, no Texas, tem PKU, quantas pessoas são portadoras (heterozigotas) para PKU?

4. A Dra. Jones mencionou que as frequências do alelo e dos genótipos em uma população não irá mudar ao longo do tempo, se não houver forças evolucionárias agindo sobre essa população. Para determinar o número de portadores em uma população, é necessário partir do pressuposto que nenhuma força evolucionária está agindo. Que forças seriam essas?

“E então, Amanda, o que podemos fazer com essa informação?”

“Jane, você não me disse que gostaria de saber quais são as chances de você ter um filho com PKU?”

“Eu gostaria mesmo, mas a não ser que eu case com alguém que tenha PKU, eu não sei como descobrir isso.”

“Será que podemos usar o número de portadores em Corpus Christi para determinar isso?”

“Eu não sei,” responde Jane. “Eu acho que sim, mas não tenho certeza. Tenho 100% de chance de passar o alelo da PKU para meu filho, mas como vou saber a probabilidade do meu marido ser portador?”

“Para a população de Corpus Christi, nós sabemos!” exclama Amanda. “A chance do seu futuro marido ser um portador é a frequência de portadores na população. A probabilidade de você passar o alelo da PKU para um filho é de 1, a chance do seu futuro marido ser portador é  $2pq$ , e a chance que ele passe o alelo PKU para o filho, se ele for portador, é de  $\frac{1}{2}$ . Multiplicamos tudo e teremos a resposta.”

“Isso faz sentido,” diz Jane. “Mas será que conseguimos determinar a chance que você teria de passar o alelo da PKU para um filho?”

“Isso eu não sei,” diz Amanda. “Ninguém na minha família tem PKU, mas acho que ainda assim eu poderia ser uma portadora, né?”

“Bem, sabemos que a chance de você ser portadora é  $2pq$ . Se você for uma portadora, a chance de passar o alelo PKU para um filho é de  $\frac{1}{2}$ . A mesma coisa se aplica a seu futuro marido: a chance de ser portador é  $2pq$  e a chance de passar adiante o alelo é de  $\frac{1}{2}$ . Acho que só precisamos multiplicar tudo junto e teremos a resposta.”

### Perguntas

5. O raciocínio delas faz sentido? Elas calcularam corretamente as chances de terem um filho com PKU? Caso contrário, o que mais deveriam ter incluído no cálculo?

6. Se Jane se casar com alguém de Corpus Christi sem os sintomas da PKU, quais são as chances dela e seu marido terem um filho com PKU?

7. Se Amanda se casar com alguém de Corpus Christi sem os sintomas da PKU, quais são as chances dela e seu marido terem um filho com PKU?

Para leituras futuras:

Para maiores informações sobre a detecção e tratamento da PKU, consulte “Issues in Newborn Screening for Phenylketonuria” por Richard K. Koch na revista *American Family Physician* 60:1462–6 (1999) (<http://www.aafp.org/afp/991001ap/1462.html>). Para uma introdução à genética de populações, incluindo o uso do Equilíbrio de Hardy-Weinberg Equilibrium, visite o site: <http://courses.bio.psu.edu/fall2005/biol110/tutorials/tutorial9.htm>.