

Disciplina: BIO0229 – Genética Humana

LISTA DE EXERCÍCIOS 5

Questão 1. Pela análise de FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*) se observou que a sonda para o gene *PAH* não se ligou no cromossomo 12 de um indivíduo com fenilcetonúria. O que esse resultado sugere quanto ao tipo de mutação presente nesse indivíduo?

Questão 2. Dois indivíduos afetados têm alterações no **gene** *PAH*. Foram obtidas culturas de células (linfócitos) desses indivíduos e as mesmas apresentaram níveis de fenilalanina muito distintos. Uma cultura celular de um dos indivíduos afetados apresentava concentrações de fenilalanina superiores a 1 mM; enquanto a cultura do outro indivíduo apresentava níveis de fenilalanina inferiores a 0,4mM. Somente no primeiro caso (doses de fenilalanina superiores a 1mM) o cérebro pode ser danificado. Como podemos relacionar essa informação com a atividade da **enzima** *PAH*?

Questão 3. Como mencionado em outra questão, o gene *PAH* codifica para uma enzima envolvida na hidroxilação de fenilalanina e está localizada no cromossomo 12.

Outro gene necessário para a hidroxilação da fenilalanina é o DHPR (diidrobiopteridina redutase) que está localizado no cromossomo 4 (4p15.31). Diidrobiopteridina é um cofator essencial para a enzima fenilalanina hidroxilase se manter ativa.

João apresenta o alelo R408W para uma das cópias de *PAH* e R413P para a outra cópia deste gene localizado no cromossomo 12. Em relação ao gene DHPR, as duas cópias são selvagens.

Fernando apresenta um alelo mutado (Y414C) e o outro selvagem para *PAH*. Em relação ao genótipo DHPR, Fernando tem um alelo mutado (I65T) e outro selvagem para DHPR.

Considere que todas as mutações afetam severamente as proteínas em questão.

Com base nessas informações, responda:

a) qual indivíduo (João ou Fernando) deve apresentar maiores níveis de fenilalanina no sangue; e qual indivíduo deve apresentar maiores sintomas de PKU se não for submetido a dieta apropriada?

b) Como você diria que é o estado de homozigose/heterozigose de João e Fernando para os genes PAH e DHPR?

Questão 4 - Francisco e José apresentam hiperfenilalaninemia por motivos distintos. Francisco apresenta PKU clássica, com uma deficiência primária em fenilalanina hidroxilase. José, por outro lado, apresenta defeito na síntese de tetraidrobiopterina (BH₄). Ambos os distúrbios são herdados com padrão autossômico recessivo. Quais tratamentos deveriam ser preconizados para Francisco e José para minimizar os efeitos de PKU?

Questão 5 - Pacientes que apresentam mutações que reduzem a produção tanto da globina α , como da globina β frequentemente apresentam sintomas mais brandos do que aqueles indivíduos que apresentam mutações que só diminuem a produção de um tipo de cadeia. Porque?

Questão 6 - O esquema abaixo descreve a organização do grupo de genes similares a globina α (e que estão localizados no cromossomo 16) e a organização do grupo de genes similares a globina β (e que estão localizados no cromossomo 11).

- (a) Na **fase adulta**, mutações novas devem ser mais deletérias em genes da globina α ou da globina β ? Porque?
- (b) Em qual dos dois casos citados acima, as mutações devem ter maiores consequências **pré-natais**? Justifique?

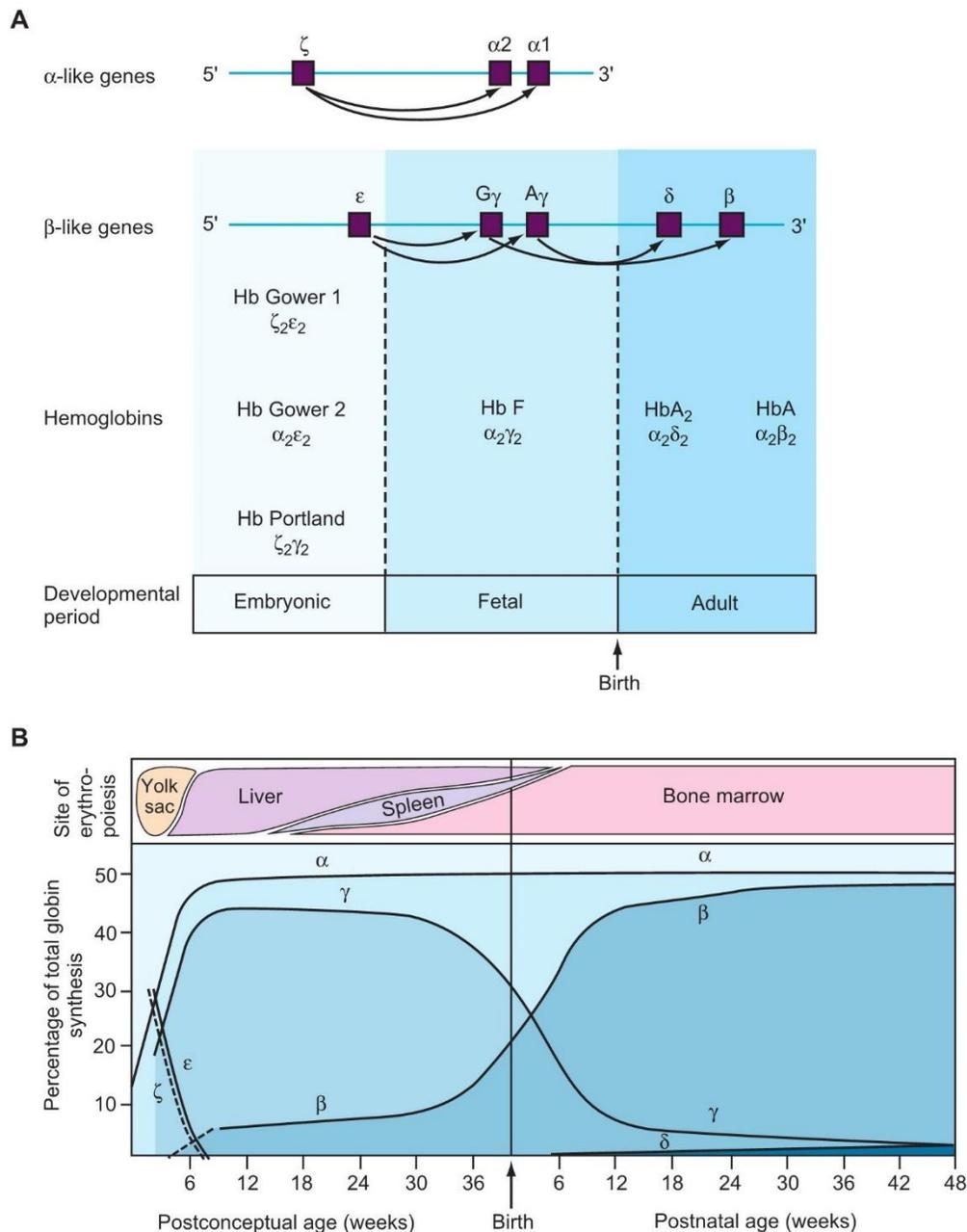


Figure 11-3 Organization of the human globin genes and hemoglobins produced in each stage of human development. **A**, The α -like genes are on chromosome 16, the β -like genes on chromosome 11. The curved arrows refer to the switches in gene expression during development. **B**, Development of erythropoiesis in the human fetus and infant. Types of cells responsible for hemoglobin synthesis, organs involved, and types of globin chain synthesized at successive stages are shown. See Sources & Acknowledgments.

Questão 7. Você se encontra em um centro de diagnósticos e tem à disposição as seguintes metodologias para avaliar hemoglobinopatias:

array CGH;

eletroforese de proteínas/western blot;

Southern blot/enzimas de restrição;

FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*).

Quais dessas metodologias você poderia utilizar para diagnosticar pacientes com:

(a) anemia falciforme e (b) alfa-talassemia . Justifique.

.

Questão 8. Porque é provável que a maioria dos pacientes com β -talassemia sejam **heterozigotos compostos**? Em quais situações aumentariam as chances de aparecimento de um paciente com β -talassemia e portando alelos idênticos para essa doença?