

Gabarito: Estudo dirigido de Inativação do cromossomo X e imprinting

1) A síntese da enzima G6PD depende de um gene localizado no cromossomo X. Como você explica que homens e mulheres normais apresentem os mesmos níveis da enzima?

Homens e mulheres normais apresentam os mesmos níveis da enzima G6PD devido à inativação aleatória de um dos cromossomos X nas células das mulheres, levando a uma média de expressão semelhante à dos homens, que possuem apenas um cromossomo X.

2) Sabe-se que a inativação do cromossomo X em células somáticas de fêmeas de mamíferos placentários ocorre de forma aleatória.

a. Explique o que significa inativação aleatória do cromossomo X.

Machos e fêmeas de mamíferos placentários têm cromossomos sexuais XY e XX, respectivamente. Durante o desenvolvimento embrionário das fêmeas, cada uma de suas células tem um dos seus cromossomos X em que a maioria de seus genes são inativados – um fenômeno chamado “inativação do cromossomo X”. Isso funciona como uma compensação de dose, fazendo com que as fêmeas tenham a mesma quantidade de produtos gênicos provenientes do cromossomo X que os machos, que possuem apenas um deles ativo. A inativação é aleatória porque, em cada uma das células embrionárias de um indivíduo do sexo feminino, um dos cromossomos X é inativado aleatoriamente. Todas as células somáticas descendentes terão o mesmo cromossomo X inativado.

b. Explique porque o fenótipo de pelagem malhada de felinos revela que a inativação do cromossomo X em células somáticas de fêmeas de mamíferos placentários ocorre de forma aleatória.

O gene que determina a cor dos pelos em gatos está localizado no cromossomo X. Gatas heterozigotas para o gene que determina a cor de sua pelagem apresentam o fenótipo malhado porque a inativação do X ocorre logo após a formação do zigoto, durante a embriogênese. Assim, dependendo de qual dos cromossomos X foi inativado, as células filhas possuem um ou outro fenótipo: aquelas que são originárias da célula que foi inativada para a cor laranja serão pretas e aquelas provenientes da que foi inativada para o preto serão laranjas.

c. Explique qual é a vantagem da inativação do cromossomo X ser aleatória?

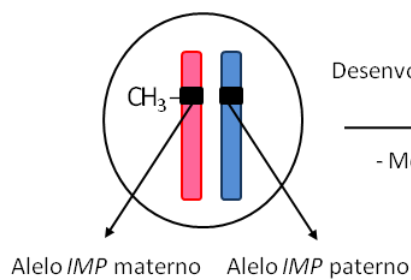
Caso a inativação não fosse aleatória, haveria expressividade variável de doenças ligadas ao cromossomo X em fêmeas heterozigotas. As fêmeas teriam desde o fenótipo sem a doença (caso o X inativado fosse o que contém o gene mutado) até amplamente afetado (caso o X inativado fosse o que não contém o gene mutado). A vantagem da inativação do cromossomo X ser aleatória é que, em fêmeas heterozigotas, somente metade das células apresentam o fenótipo afetado.

3) Se uma mulher normal tem um único X ativo em suas células somáticas, como você explica que uma mulher com cariótipo 45,X tenha alterações fenotípicas?

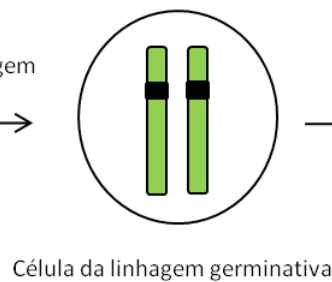
A presença da região pseudo-autossômica (PAR) nos cromossomos sexuais X e Y é uma das razões pelas quais a Síndrome de Turner apresenta este fenótipo. Nas pessoas com Síndrome de Turner, geralmente, apenas um dos cromossomos X está presente (45,X), o que resulta na falta de uma parte importante da PAR. A ausência dessa região pseudo-autossômica leva a diversas alterações fenotípicas, incluindo características físicas distintas e problemas de saúde, tornando a Síndrome de Turner uma condição médica reconhecida como uma síndrome.

4) O gene hipotético IMP, localizado em um cromossomo autossômico, tem expressão monoalélica paterna determinada por metilação na região promotora do alelo não expresso. Esquematize o padrão de expressão dos alelos homólogos deste gene em cada situação abaixo e explique a resposta: 1. em um indivíduo do sexo masculino; 2. em um indivíduo do sexo feminino; 3. nos seus respectivos gametas.

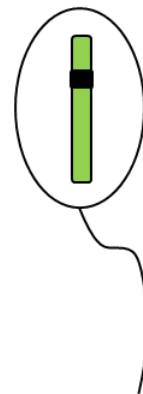
Célula somática de um indivíduo do sexo masculino representando o padrão de expressão do gene *IMP*



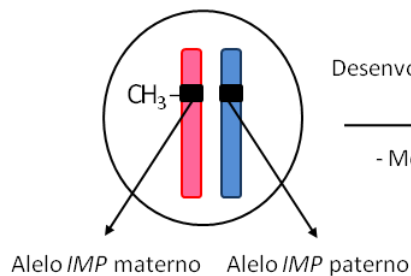
Desenvolvimento da linhagem germinativa
- Metilação apagada -



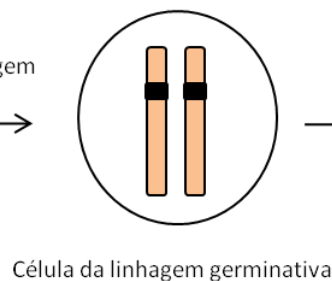
Espermatozoides com gene *IMP* não metilado



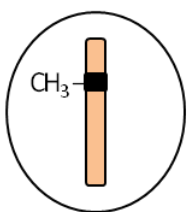
Célula somática de um indivíduo do sexo feminino representando o padrão de expressão do gene *IMP*



Desenvolvimento da linhagem germinativa
- Metilação apagada -



Oócitos com gene *IMP* metilado



5) É provável que, ao longo da vida, gêmeos idênticos mantenham epigenomas idênticos? Por quê?

Não. Gêmeos idênticos possuem genótipos idênticos (ou quase idênticos, salvo mutações somáticas que acontecem ao longo da vida) e, ao nascimento, compartilham as mesmas marcas epigenéticas.

Mas ao longo da vida de cada um, é provável que diversos fatores (estilo de vida, exposição a patógenos ou poluentes, dieta, exercício, entre outros) promovam marcas epigenéticas diferentes, resultando em um epigenoma adulto individual.

6) Por que modificações nas histonas podem alterar a acessibilidade do DNA à maquinaria transcricional?

As histonas são proteínas básicas que formam a primeira estrutura de compactação dos cromossomos, os nucleossomos, que são octâmeros de histonas nos quais o DNA se enrola. Modificações nas histonas podem alterar a afinidade entre estas proteínas e o DNA em uma dada região, tornando os nucleossomos mais ou menos coesos, o que altera a acessibilidade do DNA à maquinaria transcricional naquela região.