

CAPÍTULO 19

Sexo e Genética

Células individuais se reproduzem pela duplicação de seu DNA e posterior divisão em duas novas células. Esse processo básico ocorre em todas as espécies existentes – seja nas células de organismos pluricelulares, seja em células de vida livre, como é o caso de bactérias e leveduras – e permite que cada célula passe sua informação genética para as gerações futuras.

No entanto, a reprodução de organismos pluricelulares – seja um peixe ou uma mosca, seja uma pessoa ou uma planta – é uma situação muito mais complicada. Organismos pluricelulares devem passar por ciclos de desenvolvimento elaborados, nos quais todas as células, tecidos e órgãos de um indivíduo devem ser gerados a partir de uma única célula inicial. Além disso, essa célula inicial não será uma célula qualquer, ela tem uma origem peculiar: na maioria das espécies animais e vegetais, ela é produzida a partir da fusão de duas células, derivadas de dois indivíduos distintos – a mãe e o pai. Como resultado dessa fusão – um evento central no processo da *reprodução sexuada* –, dois genomas se unirão para formar o genoma de um novo indivíduo. Os mecanismos que governam a herança genética em organismos que se reproduzem sexuadamente são, portanto, diferentes e mais complexos daqueles que operam em organismos que passam sua informação genética simplesmente via divisão celular.

Neste capítulo, analisaremos a biologia celular da reprodução sexuada. Iniciaremos discutindo por que os organismos se importam com o sexo e então descreveremos como eles o fazem. A geração de células especiais capazes de transferir a informação genética de cada parental envolve um processo especializado de divisão celular denominado meiose, e revisaremos os mecanismos desse processo. A seguir, discutiremos como Gregor Mendel – um monge austríaco preocupado com ervilhas – deduziu a base lógica desses mecanismos genéticos. Finalmente, descreveremos como os cientistas exploram a genética da reprodução sexuada para obter dicas a respeito da biologia humana, da origem dos seres humanos e para obter informações moleculares sobre doenças de seres humanos.

OS BENEFÍCIOS DO SEXO

MEIOSE E FERTILIZAÇÃO

MENDEL E AS LEIS DA
HERANÇA

A GENÉTICA COMO
FERRAMENTA
EXPERIMENTAL

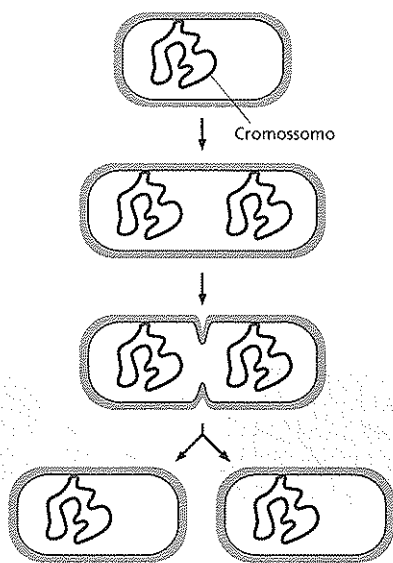


Figura 19-1 As bactérias se reproduzem pela simples divisão celular. A divisão de uma bactéria em duas células-filhas leva de 20 a 25 minutos sob condições ideais de crescimento.

OS BENEFÍCIOS DO SEXO

A maioria das criaturas que nos circundam se reproduzem sexuadamente. No entanto, diversos organismos, especialmente aqueles invisíveis a olho nu, podem reproduzir-se sem o uso do sexo. As bactérias e outros organismos unicelulares podem reproduzir-se pela simples divisão celular (Figura 19-1). Diversas plantas também se reproduzem assexuadamente, formando esporões multicelulares que mais tarde se separam de seu parental dando origem a plantas independentes. Mesmo no reino animal, existem espécies que podem reproduzir-se por brotamento (Figura 19-2), e alguns vermes podem separar-se em duas porções, cada uma das quais regenera a metade complementar. Além disso, as fêmeas de algumas espécies de insetos, lagartos e também aves podem produzir ovos que se desenvolvem *parthenogeneticamente* – ou seja, sem a necessidade de machos, espermatozoides ou de fertilização – em proles adultas que então se reproduzem dessa mesma forma.

No entanto, se um dado sistema de **reprodução assexuada** é simples e direto, ele dá origem a uma prole geneticamente idêntica ao organismo parental. A **reprodução sexuada**, por outro lado, envolve a mistura do genoma de dois diferentes indivíduos para a produção de uma nova geração com indivíduos não somente distintos entre si, mas também distintos de ambos os parentais. Esse sistema de reprodução parece ser extremamente vantajoso, visto que a grande maioria das plantas e dos animais o adotou.

A reprodução sexuada envolve tanto células diploides quanto células haploides

Organismos que se reproduzem sexuadamente são em geral *diploides*: cada célula contém dois conjuntos de cromossomos – um conjunto de cromossomos *maternos* e um conjunto de cromossomos *paternos* –, um herdado de cada parental. Os dois parentais, como membros da mesma espécie, possuem conjuntos similares de cromossomos, exceto no que diz respeito aos **cromossomos sexuais** – cromossomos especializados presentes em alguns organismos e que distinguem os machos das fêmeas. Desse modo, cada célula diploide possui duas cópias de cada gene, com exceção dos genes que ocorrem nos cromossomos sexuais, os quais podem estar presentes em uma única cópia.

O que torna os indivíduos de uma mesma espécie diferentes uns dos outros é o fato de os genes apresentarem diferentes variantes, ou **alelos**. Para cada gene, geralmente vários alelos diferentes estão presentes no *pool* genético de uma espécie. Isso significa que as duas cópias de um determinado gene presentes em um dado indivíduo podem ser diferentes tanto uma da outra quanto das cópias que estão presentes em outros indivíduos. Graças à reprodução sexuada, cada novo indivíduo representa uma nova combinação de alelos.

Diferentemente das demais células de um organismo diploide, as células especializadas que desempenham a principal função na reprodução sexuada – as **células germinativas** ou **gametas** – são *haploides*, ou seja, elas contêm apenas um conjunto de cromossomos. Caracteristicamente, dois tipos de gametas são produzidos. Em animais, um gameta é grande e não apresenta locomoção própria, sendo denominado óvulo; o outro é pequeno e apresenta locomoção própria, sendo denominado espermatozoide (Figura 19-3). Essas células germinativas haploides são geradas quando uma célula diploide sofre meiose. Durante a meiose, os cromossomos dos pares cromossômicos são separados e reorganizados em novas combinações, formando conjuntos cromossômicos únicos. Os dois tipos de gametas haploides diferentes se fusionam para a formação de uma célula diploide (o ovo fertilizado, ou **zigoto**), o qual apresenta uma nova combinação de cromossomos (Figura 19-4). O zigoto assim produzido se desenvolve em um novo indivíduo, o qual apresenta um conjunto diploide de cromossomos que é distinto tanto de um quanto do outro parental.

No caso da maior parte dos animais pluricelulares, incluindo os vertebrados, praticamente todo o ciclo de vida ocorre sob a forma diploide. As células haploides nesses organismos possuem uma vida breve, não sofrem divisões e são altamen-

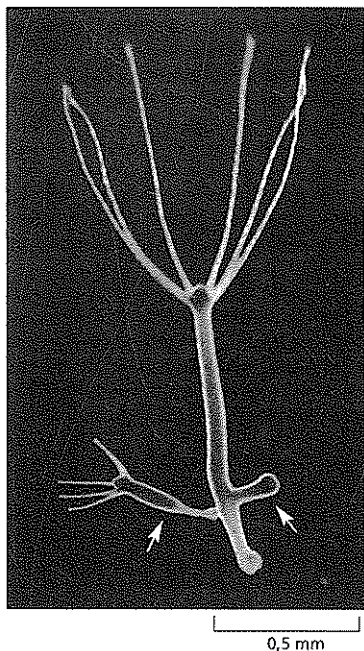


Figura 19-2 Uma hidra se reproduz assexuadamente. Esse organismo pluricelular relativamente simples se reproduz por brotamentos (setas) que são geneticamente idênticos a seu parental. Por fim, os brotamentos se desconectam do organismo parental e vivem de forma independente. (Cortesia de Amata Hornbruch.)

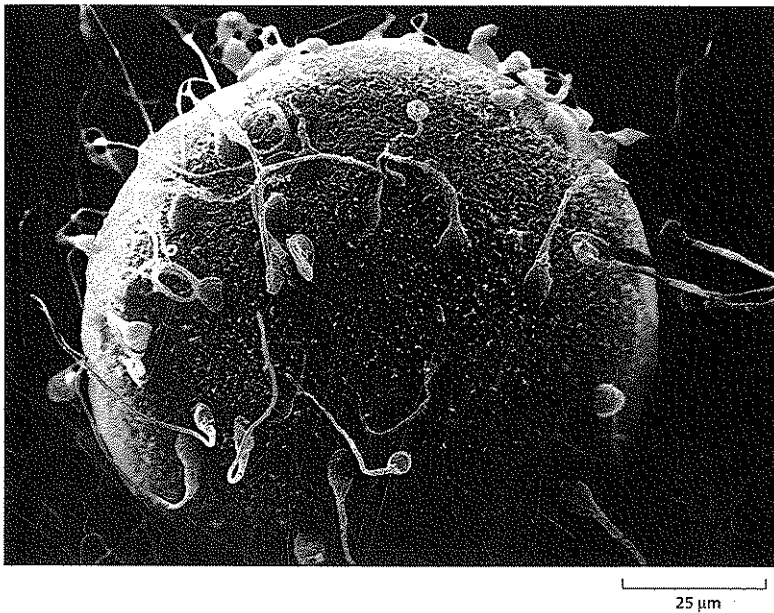


Figura 19-3 Apesar de sua imensa diferença em tamanho, os espermatozoides e os óvulos contribuem igualmente para as características genéticas do zigoto. Essa diferença em tamanho (o óvulo contém uma grande quantidade de citoplasma, ao passo que o espermatozoide é praticamente desprovido de citoplasma) é consistente com nosso conhecimento de que o citoplasma não é a base da herança. Se esse fosse o caso, a contribuição das fêmeas para as características da prole seria muito maior do que a contribuição dos machos. A figura ilustra uma microfotografia eletrônica de varredura de um óvulo com espermatozoides humanos aderidos à sua superfície. Apesar de diversos espermatozoides estarem ligados ao óvulo, apenas um irá fertilizá-lo. (Cortesia de David M. Phillips/Photo Researchers, Inc.)

te especializadas para a sua função de gametas; assim, elas devem ser geradas, quando necessário, a partir de células precursoras diploides existentes no orga-

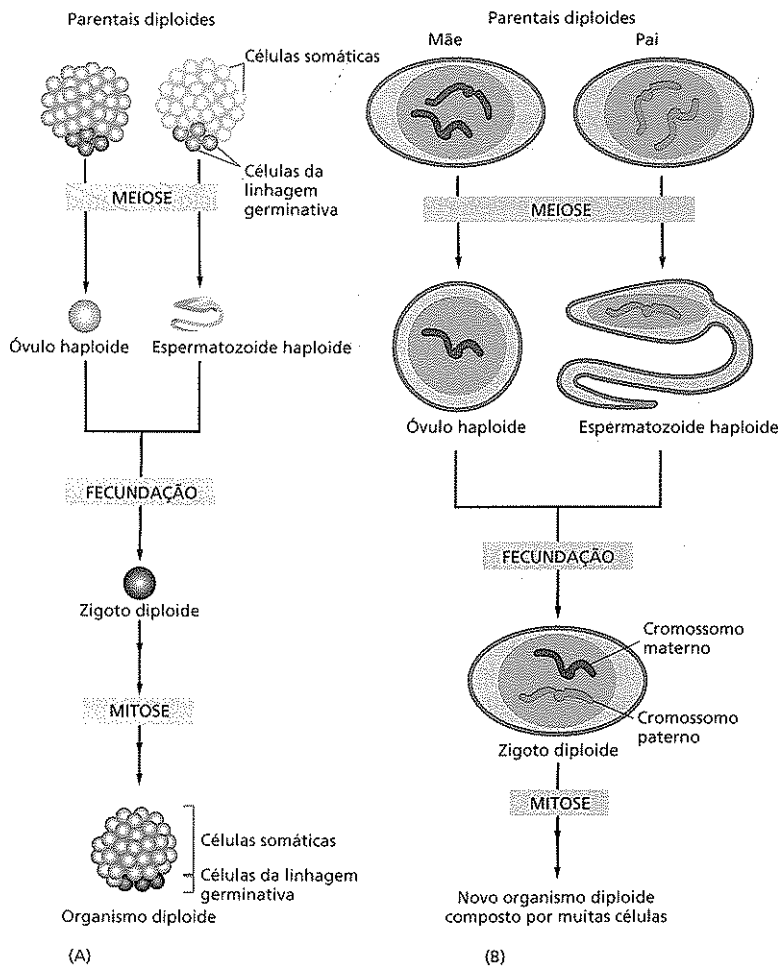
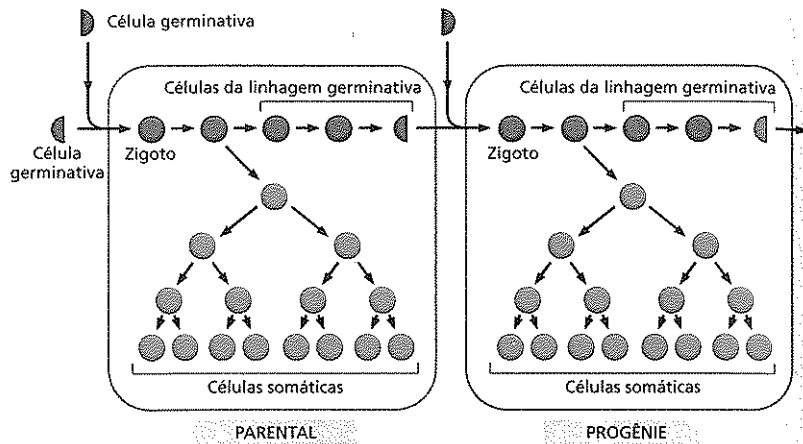


Figura 19-4 A reprodução sexuada envolve tanto células haploides quanto diploides. (A) Células de organismos eucarióticos superiores proliferam em fase diploide para a formação de um organismo pluricelular; gametas haploides – o óvulo e os espermatozoides – são formados por meiose. Esses gametas se unem na fecundação para gerar um zigoto diploide, o qual se desenvolverá em um organismo diploide que é geneticamente distinto de ambos os parentais. Em organismos pluricelulares, as células da linhagem germinativa (*coloração escura*) são as células precursoras que dão origem aos gametas; as células somáticas (*coloração clara*) são as demais células do organismo. (B) O mesmo processo está ilustrado com a representação dos cromossomos envolvidos. Para simplificar, apenas um cromossomo está ilustrado em cada gameta, e os espermatozoides foram bastante aumentados (ver Figura 19-3 para a comparação de tamanhos reais).

Figura 19-5 Células da linhagem germinativa e células somáticas desempenham tarefas fundamentalmente diferentes. Em organismos de reprodução sexuada, células da linhagem germinativa (vermelhas) são determinadas precocemente no desenvolvimento. Essas células propagam a informação genética para a próxima geração. Células somáticas (azuis), que formam o corpo do organismo e conseqüentemente são necessárias para a reprodução sexuada, não deixam progênie.



nismo. Essa linhagem celular precursora, dedicada à produção das células germinativas, é denominada **linhagem germinativa**. As **células somáticas**, as quais formam o restante do organismo, não estão envolvidas no processo de formação dos descendentes (Figura 19-5). De certa forma, as células somáticas existem apenas para auxiliar as células da linhagem germinativa a sobreviver e a propagar-se.

Assim, o ciclo de reprodução sexuada envolve uma alternância entre células haploides, cada uma carregando um conjunto de cromossomos, e gerações de células diploides, cada uma carregando dois conjuntos de cromossomos. A mistura entre os genomas, que caracteriza a reprodução sexuada é obtida por meio da fusão de duas células haploides que formarão uma célula diploide. Dessa forma, pelos ciclos de diploidia, meiose, haploidia e fusão celular, antigas combinações de genes deixam de existir e novas combinações são criadas.

A reprodução sexuada confere vantagem competitiva aos organismos

As novas combinações de alelos produzidas em cada ciclo de reprodução sexuada são geradas por processos aleatórios, e elas podem tanto representar uma alteração para melhor quanto para pior. Por que, então, a capacidade de testar novas combinações genéticas confere aos indivíduos que se reproduzem sexualmente uma vantagem competitiva em relação aos indivíduos que se reproduzem por meio de processos assexuados? Essa questão continua a intrigar os pesquisadores de genética de populações; no entanto, uma das vantagens aparentes é que a reorganização dos genes pela reprodução sexuada pode auxiliar uma espécie a sobreviver em um ambiente cuja variabilidade não é previsível. Se dois parentais produzem uma grande prole contendo uma ampla gama de diferentes combinações gênicas, a probabilidade de que pelo menos um indivíduo da prole apresente uma combinação de características necessárias para a sua sobrevivência é aumentada. Isso pode explicar por que mesmo organismos unicelulares, como as leveduras, eventualmente aplicam uma forma simples de reprodução sexuada. Caracteristicamente, as leveduras se utilizam desse comportamento como alternativa da divisão celular comum quando existe certa pressão e risco de restrição de nutrientes. As leveduras com um defeito genético que as impedem de se reproduzir sexualmente apresentam uma capacidade reduzida para evoluir e adaptar-se quando são colocadas sob condições de estresse.

A reprodução sexuada pode também ser vantajosa em virtude de uma outra razão. Em qualquer população, novas mutações ocorrem continuamente, dando origem a novos alelos, e muitas dessas novas mutações podem ser deletérias. A reprodução sexuada pode acelerar a eliminação desses alelos deletérios e auxiliar processos que impeçam que eles se acumulem na população. Por meio do acasalamento apenas com machos mais bem adaptados, as fêmeas selecionam as boas combinações de alelos e fazem com que as combinações ruins sejam perdidas e desapareçam dessa população de forma mais eficiente do que se observaria por

meio de outros sistemas. De acordo com essa hipótese, a qual é sustentada por alguns cálculos cuidadosos de custo-benefício, a reprodução sexuada é favorecida, pois os machos podem atuar como aparelhos de filtragem: os machos que obtêm sucesso no acasalamento permitem que os melhores – e apenas os melhores – conjuntos de genes sejam passados para a próxima geração, ao passo que os machos que não conseguem se acasalar atuam como uma “lata de lixo” genética – uma forma de descartar da população os conjuntos de genes não adequados. Naturalmente, a evolução já sofreu muitas reviravoltas desde o surgimento da reprodução sexuada, e, especialmente em organismos sociais, é necessário salientar que os machos algumas vezes apresentam outras utilidades.

Quaisquer que sejam as vantagens, a reprodução sexuada foi nitidamente favorecida na evolução. Na seção seguinte, discutiremos suas características principais, com especial atenção à meiose, o processo por meio do qual as células sexuais são formadas.

MEIOSE E FERTILIZAÇÃO

A compreensão atual do ciclo de eventos fundamental envolvido na reprodução sexuada cresceu a partir de descobertas relatadas em 1888, quando Theodor Boveri observou que ovos fertilizados de um parasita continham quatro cromossomos, ao passo que os gametas desse mesmo parasita (espermatozoides e óvulos) continham apenas dois. Essa observação revelou que os gametas são **haploides** – eles contêm um único conjunto de cromossomos. Todas as outras células do organismo, incluindo-se as células que dão origem aos gametas, são **diploides** – elas contêm dois conjuntos de cromossomos, um de origem materna e um de origem paterna. Assim, os espermatozoides e os óvulos devem ser formados por meio de um tipo especial de divisão celular durante a qual o número de cromossomos é reduzido exatamente à metade. O termo **meiose** foi cunhado para descrever essa forma de divisão celular; esse nome tem origem em uma palavra grega que significa “diminuição” ou “redução”.

A partir dos experimentos de Boveri com parasitas e outros organismos, tornou-se evidente que o comportamento dos cromossomos, que nessa época eram considerados como simples corpos microscópicos corados com função desconhecida, apresentava paralelos com o padrão de herança, onde cada um dos dois parentais contribui equitativamente para a determinação das características de sua progênie, apesar da enorme diferença de tamanho existente entre óvulos e espermatozoides (ver Figura 19-3). Essa foi a observação-chave que levou à compreensão de que os cromossomos continham o material hereditário. O estudo da reprodução sexuada e da meiose, portanto, tem um papel fundamental na história da biologia celular.

Nesta seção, descreveremos a biologia celular envolvida nesses processos a partir de um ponto de vista moderno, focando especialmente na elaborada dança dos cromossomos que ocorre quando a célula realiza a meiose. Iniciaremos nosso estudo com uma revisão geral sobre como a meiose distribui os cromossomos para os gametas. A seguir, observaremos mais detalhadamente como ocorre a recombinação entre um par de cromossomos e como eles são segregados durante o processo, redistribuindo, dessa forma, os genes de origem materna e paterna em novas combinações. Também discutiremos o que acontece quando a meiose segue um caminho errado. Finalmente, consideraremos de forma breve o processo de fertilização, no qual os gametas se unem para a formação de um novo e geneticamente distinto indivíduo.

As células germinativas haploides são produzidas a partir de células diploides pela meiose

Quando as células diploides se dividem pelo sistema comum de mitose, elas inicialmente duplicam seus dois conjuntos de cromossomos de forma exata, o que permite que dois conjuntos cromossômicos idênticos – correspondentes ao conjunto de origem materna completo mais o conjunto de origem paterna completo – sejam

transmitidos para cada célula-filha (conforme discussão do Capítulo 18). A meiose é diferente, pois um único conjunto de cromossomos – que é composto por parte do conjunto cromossômico de origem materna e parte do conjunto cromossômico de origem paterna – é direcionado para cada gameta, a partir de uma célula diploide inicial. Além disso, por mais estranho que possa parecer, pois a consequência final é uma redução no número de cromossomos, a meiose começa por um ciclo de replicação de DNA, que duplica todos os cromossomos. A redução no número de cromossomos ocorre porque esse único ciclo de replicação é seguido de duas divisões celulares sucessivas. Poderíamos imaginar que a meiose teria condições de ocorrer por meio de uma única alteração no processo de divisão celular mitótico normal, em que a replicação do DNA (na fase S) fosse eliminada. Em princípio, um único ciclo de divisão celular produziria diretamente duas células haploides. No entanto, por razões que ainda desconhecemos, esse não foi o caminho escolhido.

A meiose em diversas espécies é um processo relativamente demorado a ser executado, com uma duração muito maior do que qualquer mitose: a meiose em machos humanos, por exemplo, necessita de 24 dias, e em fêmeas humanas, pode levar décadas para ser completada. A meiose tem início em células diploides especializadas da linhagem germinativa, presentes nos ovários ou nos testículos. Cada uma dessas células contém duas cópias de cada cromossomo, uma herdada do organismo paterno (o *homólogo paterno*) e a outra de origem materna (o *homólogo materno*). Na primeira etapa da meiose, os cromossomos dessa célula diploide são replicados: como ocorre em qualquer célula que se prepara para uma divisão, esses cromossomos duplicados permanecem unidos ao cromossomo original, como gêmeos siameses. A próxima fase do processo é característica da meiose. Cada cromossomo paterno duplicado localiza e forma um par com seu homólogo materno duplicado. Esse pareamento especializado garante que os homólogos irãõ segregar de forma adequada ao longo das divisões celulares subsequentes, de tal forma que os gametas resultantes receberãõ um conjunto haploide completo de cromossomos.

Dois divisões celulares sucessivas, denominadas divisão meiótica I e divisão meiótica II, separam os cromossomos, direcionando um conjunto para cada uma das quatro células haploides produzidas. Visto que o direcionamento dos homólogos para cada célula ocorre de modo aleatório, os cromossomos maternos e paternos originais são reorganizados em diferentes combinações nos gametas que serão finalmente formados a partir dessas células haploides. Durante a fertilização, dois gametas serão unidos, dando origem a um zigoto diploide geneticamente distinto de qualquer um dos parentais (ver Figura 19-4B). A seguir, o zigoto se desenvolverá em um organismo pluricelular por meio de ciclos repetidos de multiplicação e divisão celular seguidos de diferenciação e especialização celular.

Dessa forma, a meiose produz quatro células geneticamente distintas que contêm a metade do número original de cromossomos presentes na célula parental. Em contraste, a mitose produz duas células-filhas geneticamente idênticas. A seguir, discutiremos com mais detalhes os eventos moleculares que ocorrem durante o ciclo meiótico, começando com o pareamento dos cromossomos maternos e paternos – um processo essencial para essa forma especializada de divisão celular.

A meiose envolve um processo especial de pareamento cromossômico

Conforme salientado, antes que a célula sofra divisão – seja por meiose, seja por mitose –, ela duplicará todos os seus cromossomos. As cópias gêmeas de cada cromossomo completamente duplicado, denominadas **cromátides-irmãs**, permanecerãõ, de início, fortemente unidas entre si. No entanto, o modo pelo qual esses cromossomos replicados serão manipulados difere entre a meiose e a mitose. Na mitose, como vimos no Capítulo 18, os cromossomos replicados se alinham de forma aleatória sobre a placa metafásica; conforme a mitose avança, as duas cromátides-irmãs anteriormente unidas são separadas originando cromossomos individuais, e as duas células-filhas produzidas por citocinese herdam uma cópia de cada cromossomo paterno e uma cópia de cada cromossomo materno. Assim, ambos os conjuntos de informação genética são transmitidos

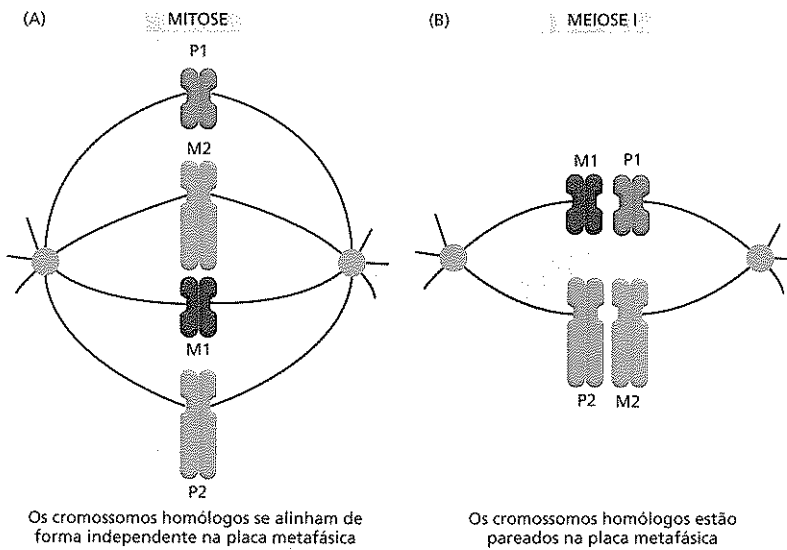


Figura 19-6 Durante a meiose, os cromossomos homólogos formam pares antes de se alinharem no fuso. Na mitose (A), os cromossomos maternos (M) e paternos (P) se alinham independentemente na placa metafásica; cada um desses cromossomos consiste em um par de cromátides-irmãs que, a seguir, será separado. Em contraste, na divisão I da meiose (B), os cromossomos homólogos maternos e paternos formam pares antes de se alinharem na placa metafásica; na primeira divisão meiótica, cada célula-filha recebe, aleatoriamente, ou o homólogo materno ou o homólogo paterno. Tanto na mitose quanto na meiose, os cromossomos foram duplicados antes de se alinharem. O fuso está ilustrado em verde.

inalterados para cada uma das células-filhas, as quais são, por consequência, diploides e geneticamente idênticas.

Os eventos que ocorrem durante a primeira divisão meiótica se assemelham à sequência de estágios que a célula atravessa durante a mitose: na prófase, os cromossomos duplicados são condensados; na metáfase, esses se alinham no centro do fuso meiótico, e, na anáfase, eles segregam em direção aos polos. Para uma revisão a respeito desses estágios, ver Painel 18-1 (p. 626-627). A necessidade de dividir o número de cromossomos pela metade durante a meiose, no entanto, acrescenta uma nova demanda para a maquinaria de divisão celular e se constitui na primeira grande diferença entre meiose e mitose. Na divisão I da meiose, os cromossomos homólogos paternos e maternos replicados (incluindo os dois cromossomos sexuais replicados) formam pares, unindo-se longitudinalmente uns aos outros antes de se alinharem sobre o fuso (Figura 19-6). Esse pareamento físico dos dois cromossomos equivalentes – denominados **cromossomos homólogos** ou **homólogos** – é essencial, pois permite que os cromossomos de origem paterna e materna segreguem em diferentes células-filhas nessa primeira divisão. A alocação dos homólogos materno e paterno referentes a cada cromossomo, nas células-filhas, ocorre de forma aleatória. Dessa forma, os cromossomos paternos e maternos originais – com seus diferentes conjuntos de alelos – serão embaralhados e reorganizados em novas combinações em cada célula-filha dessa primeira divisão meiótica.

O mecanismo por meio do qual os homólogos (e os dois cromossomos sexuais) reconhecem seu par é uma questão ainda não completamente desvendada. Em diversos organismos, a associação inicial – o processo de **pareamento** – parece ser mediada por uma interação entre sequências de DNA complementares maternas e paternas existentes em diversas regiões que se encontram amplamente dispersas ao longo dos cromossomos. A estrutura formada quando os cromossomos duplicados estão pareados recebe o nome de **bivalente** e contém quatro cromátides (Figura 19-7). O bivalente se forma e se mantém durante o longo período da prófase meiótica, um estágio que pode persistir pelo período de vários anos em alguns organismos.

Pode ocorrer recombinação entre os cromossomos maternos e os paternos

A descrição da divisão meiótica I que fizemos até o momento foi extremamente simplificada, pois não mencionamos uma característica essencial do processo. Em quase todos os organismos que se reproduzem sexuadamente, o pareamento entre os cromossomos de origem paterna e materna é acompanhado pela **recombinação**, um processo em que há troca de DNA entre duas sequências nucleotídicas idênticas

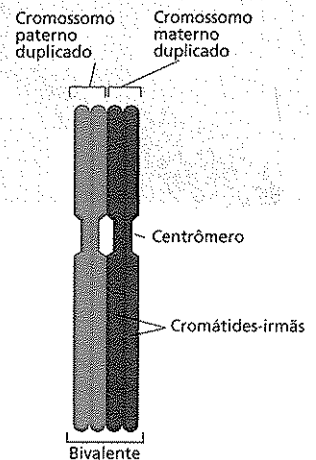
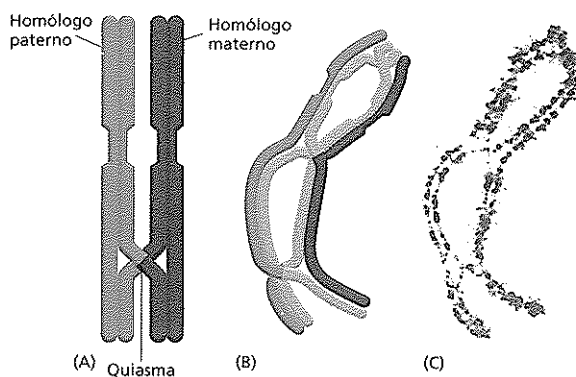


Figura 19-7 Cromossomos duplicados se alinham durante a meiose para a formação de um bivalente. Essa estrutura, que contém quatro cromátides-irmãs, é formada durante a prófase meiótica.

Figura 19-8 Eventos de recombinação criam quiasmas entre cromátides não irmãs no bivalente. (A) Neste conjunto de homólogos pareados, um único evento de recombinação ocorreu durante a prófase, criando um único quiasma. (B) Um pouco mais tarde na meiose, os homólogos materno e paterno começarão sua separação, permanecendo unidos apenas nas regiões onde houve recombinação. (C) Uma fotografia de um bivalente de gafanhoto, nesse estágio, com três quiasmas. (C, cortesia de Bernard John.)



ou bastante similares (ver Figura 6-31). Em uma célula diploide da linhagem germinativa, a recombinação ocorre durante a longa prófase da primeira divisão meiótica. Essa recombinação resulta tipicamente em uma troca física de segmentos homólogos entre os cromossomos materno e paterno em um evento também conhecido como **recombinação**, ou, em inglês, **crossing-over** (ver Figura 6-30).

A recombinação meiótica é um processo complexo catalisado por uma maquinaria proteica intrincada e é dependente da formação de um *complexo sinaptonêmico*. Conforme os homólogos duplicados se aproximam para o pareamento, esse elaborado complexo os mantém conectados e alinhados, de forma que possa facilmente ocorrer a recombinação genética entre cromátides não irmãs. Essa estrutura também atua no espaçamento dos eventos de *crossing-over* que ocorrem sobre cada cromossomo.

Cada uma das duas cromátides de um cromossomo duplicado pode recombinar com uma das duas cromátides do outro cromossomo, no bivalente. Ao término da prófase, o complexo sinaptonêmico terá se dissociado, permitindo que os homólogos estejam separados ao longo de praticamente toda sua extensão. No entanto, cada par de homólogos duplicados se mantém unido por meio de pelo menos um **quiasma** – a conexão que corresponde a um evento de recombinação entre duas cromátides não irmãs (Figura 19-8). (Essa estrutura tem o nome derivado da letra grega χ , cuja aparência lembra uma cruz.) Diversos bivalentes contêm mais de um quiasma, indicando que múltiplas recombinações podem ocorrer entre cromossomos homólogos (ver Figura 19-8B e C e Figura 19-9). Em média, entre dois e três eventos de recombinação ocorrem entre cada par de cromossomos humanos durante a meiose I.

A recombinação durante a meiose é a principal fonte de diversidade genética em espécies que se reproduzem sexualmente. Por meio de uma redistribuição dos constituintes genéticos de cada um dos cromossomos nos gametas, a recombinação auxilia a produzir indivíduos com novas combinações de genes. A recombinação não apenas dá origem a novas combinações de genes de origem paterna e materna em cada um dos cromossomos, mas também desempenha um outro papel importante na meiose. Como esse processo mantém os cromossomos homólogos unidos durante a prófase I, a recombinação garante que os homólogos paternos e maternos irão segregar corretamente, um em relação ao outro, na primeira divisão meiótica, como será discutido a seguir.

O pareamento de cromossomos e a recombinação asseguram a adequada segregação dos homólogos

Na maioria dos organismos, a recombinação durante a meiose é necessária para a correta segregação dos dois homólogos duplicados para os dois núcleos-filhos distintos. Os quiasmas criados pelos eventos de recombinação desempenham um papel essencial nesse processo, mantendo os cromossomos homólogos, paterno e materno, unidos até sua separação, mediada pelo fuso, na anáfase I. Antes da anáfase I, os dois polos do fuso puxam os homólogos duplicados em sentidos opostos, e o quiasma apresenta resistência a essa pressão (Figura 19-10A). Assim, o quiasma ajuda a posicionar e estabilizar os bivalentes sobre a placa

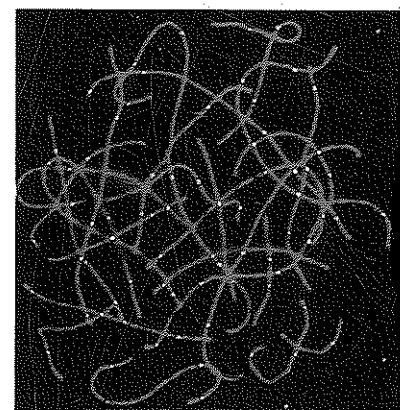
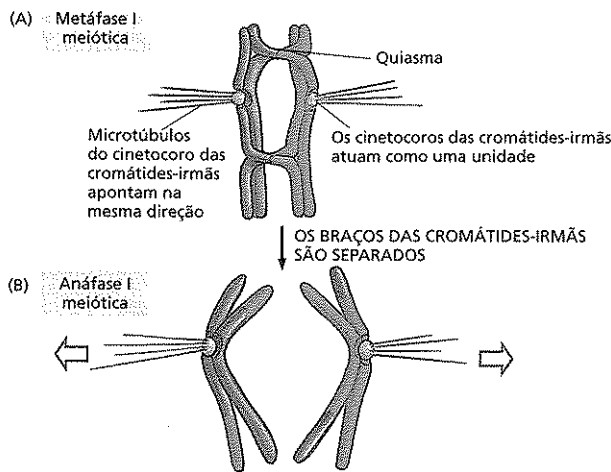


Figura 19-9 Múltiplos *crossing-overs* podem acontecer entre cromossomos homólogos. Uma microfotografia óptica ilustra os cromossomos espalhados de um ócito humano (precursor do óvulo) no estágio onde as quatro cromátides – maternas e paternas – ainda se encontram fortemente associadas: cada longa fita única (corada em vermelho) corresponde a um bivalente que contém quatro dupla-hélices. Regiões de recombinação estão marcadas pela presença de uma proteína (corada em verde) que é um componente essencial para a maquinaria de recombinação. (De C. Tease *et al.*, *Am. J. Hum. Genet.* 70:1469-1479, 2002. Com permissão de Elsevier.)



metafásica. Além dos quiasmas, que mantêm os homólogos materno e paterno duplicados unidos, proteínas coesinas mantêm os braços das cromátides-irmãs fortemente conectados entre si, ao longo de seu comprimento (ver Figuras 19-8 e 18-15). As cromátides-irmãs são desgrudadas quando as coesinas presentes nos braços cromossômicos são degradadas no início da anáfase I, permitindo que os homólogos recentemente recombinados sejam separados (Figura 19-10B).

A segunda divisão meiótica produz células-filhas haploides

A primeira divisão da meiose não origina células com um conteúdo haploide de DNA. Para que esse objetivo seja alcançado, cada célula deverá atravessar um segundo ciclo de divisão, a meiose II, a qual ocorrerá sem que exista uma nova duplicação de DNA e sem que ocorra um período significativo de interfase. Um fuso se forma, os cromossomos se alinham sobre o centro desse fuso, e as cromátides-irmãs são separadas para a formação de células-filhas com um conteúdo haploide de DNA. Na divisão II da meiose, os cinetocoros de cada par de cromátides-irmãs estão ligados a microtúbulos do cinetocoro, os quais estão direcionados para sentidos opostos, como ocorre em uma divisão mitótica comum. Essa configuração permite que cromátides individuais sejam arrastadas para diferentes células-filhas na anáfase II (Figura 19-11). Quando as coesinas específicas de meiose, que mantêm as cromátides-irmãs unidas pelo centrômero, são degradadas repentinamente, as cromátides se separam.

Em resumo, a meiose consiste em um único ciclo de duplicação de DNA seguido por dois ciclos de divisão celular, de tal forma que quatro células haploides

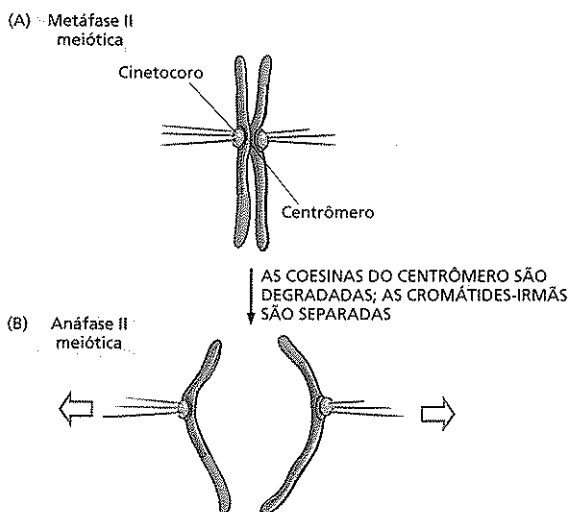


Figura 19-10 Os quiasmas asseguram a segregação adequada dos cromossomos na meiose. (A) Na metáfase I, os quiasmas criados pela recombinação mantêm os homólogos materno e paterno unidos. Nessa etapa, proteínas coesinas (não ilustradas) mantêm as cromátides-irmãs grudadas ao longo de toda sua extensão. Os cinetocoros das cromátides-irmãs atuam como uma unidade única, e microtúbulos que se associam a eles apontam para uma única direção. (B) Na anáfase I, as coesinas que mantêm unidos os braços das cromátides-irmãs são degradadas; as cromátides-irmãs ainda são mantidas em união pelas coesinas no centrômero. Esse arranjo permite que as cromátides-irmãs permaneçam unidas quando os homólogos recentemente recombinados se separam e são puxados para os polos opostos do fuso. Em contraste, na anáfase da mitose, braços e centrômeros sofrem separação no mesmo momento.

Figura 19-11 Na meiose II, assim como na mitose, os cinetocoros de cada cromátide-irmã atuam independentemente, permitindo que as duas cromátides-irmãs sejam atraídas para polos opostos. (A) Na metáfase II, os cinetocoros das cromátides-irmãs apontam em direções opostas. (B) As coesinas que mantêm as cromátides-irmãs unidas pelo centrômero são degradadas, permitindo que os microtúbulos do cinetocoro puxem as cromátides individualmente para polos opostos.

distintas são produzidas a partir de cada célula diploide que entra nesse processo (Animação 19.1). Em contraste, um ciclo tradicional de mitose tem início com uma célula diploide e produz duas células diploides idênticas. Os dois processos são comparados na Figura 19-12.

As células haploides contêm informação genética reorganizada

Gêmeos monozigóticos, que se desenvolveram a partir de um único zigoto, são geneticamente idênticos; exceto nesse caso, nenhum outro par de irmãos será

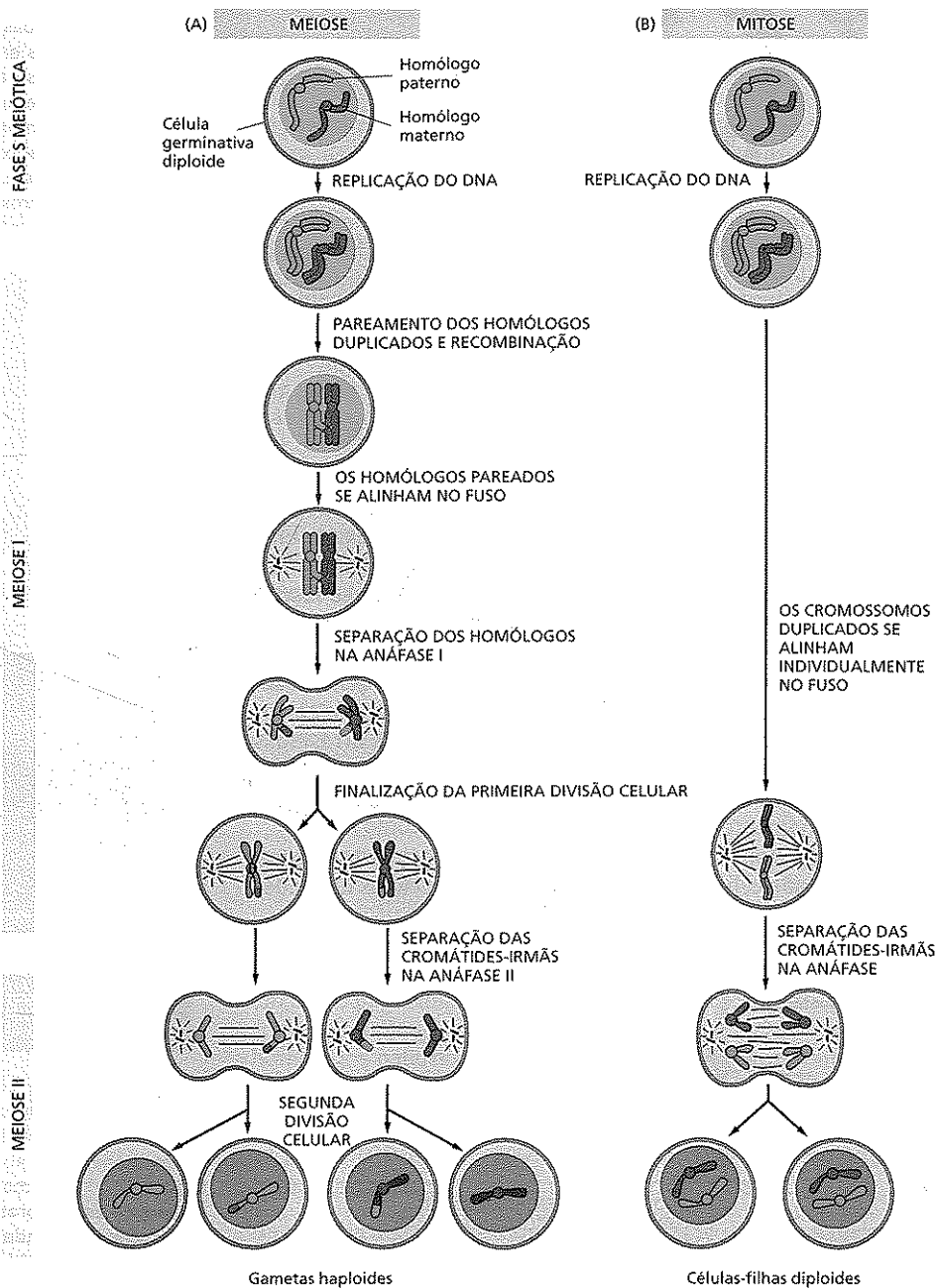


Figura 19-12 A meiose gera quatro células haploides diferentes, ao passo que a mitose produz duas células diploides idênticas. Como na Figura 19-4B, apenas um par de cromossomos homólogos está ilustrado. Na meiose, duas divisões celulares são necessárias após a duplicação do DNA, para que ocorra a produção de gametas haploides. Cada célula diploide que entra em meiose produz quatro células haploides, ao passo que cada célula diploide que se divide por mitose produz duas células diploides. Enquanto a mitose e a meiose II geralmente ocorrem em um período de horas, a meiose I pode levar dias, meses ou mesmo anos em virtude do grande período de tempo despendido em prófase.

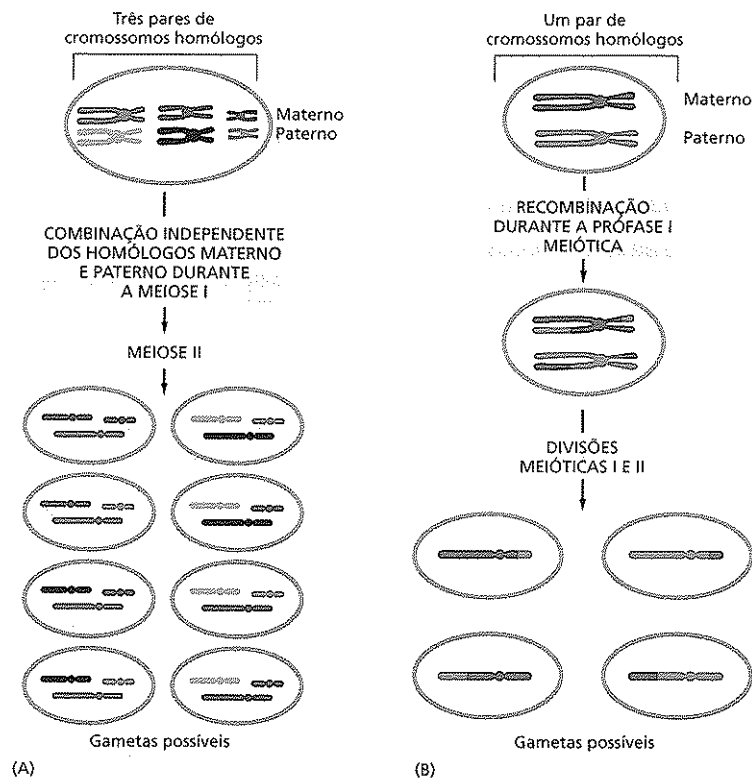


Figura 19-13 Dois tipos de rearranjos geram novas combinações cromossômicas durante a meiose. (A) A combinação independente de cromossomos homólogos maternos e paternos durante a meiose produz 2^n diferentes gametas haploides em um organismo que possui n cromossomos. No exemplo, $n = 3$, e existem 2^3 , ou 8, diferentes gametas possíveis. Para simplificar, não foi ilustrada recombinação nesse esquema. (B) A recombinação durante a prófase I meiótica promove a troca de segmentos de cromossomos homólogos e consequentemente reorganiza os genes de cromossomos específicos. Para simplificar, apenas um par de cromossomos homólogos foi ilustrado. Tanto a combinação independente quanto a recombinação ocorrem a cada meiose.

geneticamente idêntico. Essa afirmação é verdadeira, pois mesmo antes da fecundação, a meiose já produziu dois tipos de reorganização genética aleatórias.

Inicialmente, como vimos, os cromossomos maternos e paternos são embaralhados e distribuídos entre os gametas durante a meiose. Apesar de os cromossomos serem cuidadosamente distribuídos de forma que cada gameta receberá uma única cópia de cada cromossomo, a escolha entre as duas cópias é aleatória. Assim, cada gameta contém alguns cromossomos de origem paterna e alguns de origem materna (Figura 19-13A). Esse tipo de redistribuição é totalmente direcionado pelo posicionamento de cada bivalente quando de seu alinhamento no fuso, durante a metáfase I. A captura do homólogo paterno ou materno pelo fuso que se origina a partir de um polo ou de outro depende da direção para a qual o bivalente está voltado quando os microtúbulos se conectam a seus cinetocoros (ver Figura 19-10). Visto que a orientação de cada bivalente no momento de sua captura é completamente aleatória, a distribuição de cromossomos de origem paterna e materna também o será.

Graças a só esse tipo de distribuição, cada indivíduo pode potencialmente produzir 2^n gametas geneticamente diferentes, onde n corresponde ao número haploide de cromossomos. Cada ser humano, por exemplo, pode teoricamente produzir $2^{23} = 8,4 \times 10^6$ diferentes gametas simplesmente a partir da redistribuição aleatória dos homólogos paternos e maternos que ocorre na meiose. O número real de diferentes gametas que cada pessoa pode produzir, no entanto, é muito maior do que 2^{23} . Isso ocorre porque a recombinação durante a meiose fornece uma segunda fonte de reorganização genética aleatória. Como mencionado, entre dois e três *crossing-over* ocorrem, em média, em cada par de cromossomos humanos, a cada meiose. Esse processo permite que genes de origem paterna e materna, que anteriormente se encontravam em cromossomos separados, sejam posicionados sobre o mesmo cromossomo, como ilustrado na Figura 19-13B. Visto que a recombinação ocorre em regiões mais ou menos aleatórias sobre o cromossomo, cada meiose produzirá quatro conjuntos inteiramente novos de cromossomos.

O rearranjo de cromossomos na meiose, junto à recombinação de genes que ocorre por meio do *crossing-over*, fornece uma fonte praticamente ilimitada

QUESTÃO 19-1

Por que não seria desejável para um organismo usar as primeiras etapas da meiose (incluindo-se as etapas até a divisão I da célula meiótica) não apenas para a meiose, mas também para a divisão mitótica normal de células somáticas?

QUESTÃO 19-2

Desconsiderando-se os efeitos do *crossing-over* sobre os cromossomos, um indivíduo humano pode, potencialmente, produzir $2^{23} = 8,4 \times 10^6$ gametas geneticamente diferentes. Quantas dessas possibilidades são efetivamente utilizadas, em média, durante a vida de (A) um indivíduo do sexo feminino? (B) um indivíduo do sexo masculino?

de variabilidade genética para os gametas produzidos por um único indivíduo. Considerando que cada ser humano é formado pela fusão de dois desses gametas, um proveniente do pai e outro proveniente da mãe, não é de se estranhar a riqueza da diversidade humana que podemos observar em nosso redor, mesmo se considerarmos uma família específica.

A meiose não é à prova de erros

A distribuição de cromossomos que ocorre durante a meiose é um feito admirável do controle celular: em humanos, cada meiose necessita que a célula inicial mantenha absoluto controle de 92 cromossomos (23 pares, cada um dos quais previamente duplicados) e que ocorra a distribuição de um conjunto completo para cada gameta. Assim, não é de se admirar que ocorram erros na distribuição dos cromossomos durante esse complexo processo.

Às vezes, os homólogos não conseguem separar-se adequadamente – um fenômeno conhecido como *não disjunção*. Como resultado, algumas das células haploides produzidas não possuem um determinado cromossomo, ao passo que outras apresentam mais do que uma cópia desse mesmo cromossomo. Se utilizados para a fecundação, tais gametas darão origem a embriões anormais, a maioria dos quais não se desenvolverá. Alguns, no entanto, sobreviverão. A *síndrome de Down*, por exemplo, uma doença humana caracterizada por retardo mental severo e anomalias físicas específicas, é causada por uma cópia extra do Cromossomo 21. Essa falha resulta da não disjunção de um par do Cromossomo 21 durante a meiose, o que leva à formação de um gameta que contém duas cópias do Cromossomo 21, em vez de uma (Figura 19-14). Quando esse gameta anormal se funde com um gameta normal durante a fertilização, o embrião gerado conterá três cópias do Cromossomo 21, em vez de duas. Esse desequilíbrio cromossômico gera uma dose extra das proteínas codificadas no Cromossomo 21, e, dessa forma, interfere no desenvolvimento adequado do embrião.

A frequência de erros de segregação nos gametas humanos é muito alta, principalmente em mulheres: a não disjunção ocorre em aproximadamente 10% das meioses de oócitos humanos, dando origem a óvulos que contêm um número errado de cromossomos (uma condição denominada como *aneuploidia*). A aneuploidia ocorre menos frequentemente em espermatozoides, talvez em virtude da ocorrência de um controle de qualidade mais estridente durante o seu desenvolvimento em comparação ao que ocorre durante o desenvolvimento dos óvulos. Acredita-se que, se há uma falha durante a meiose em células masculi-

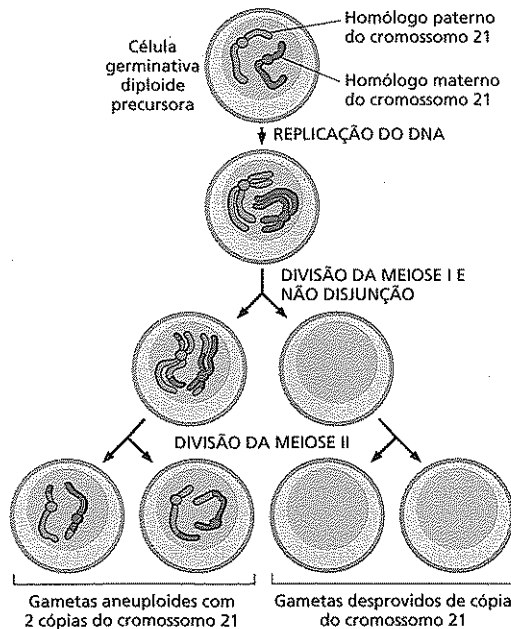


Figura 19-14 Erros na segregação cromossômica durante a meiose podem resultar em gametas com número incorreto de cromossomos. Neste exemplo, as cópias materna e paterna duplicadas do cromossomo 21 não segregaram adequadamente durante a primeira divisão meiótica. Como resultado, dois dos gametas não receberam qualquer cópia do cromossomo, e os outros dois gametas receberam duas, em vez de uma única cópia. Os gametas que receberam um número incorreto de cromossomos são chamados de gametas *aneuploides*. Se um deles participar do processo de fecundação, o zigoto resultante também apresentará um número anormal de cromossomos. Se o gameta possuindo duas cópias do cromossomo 21 se fundir com um gameta normal, a criança derivada desse zigoto apresentará síndrome de Down.