

## **HERANÇA LIGADA AO SEXO E MECANISMOS DE DETERMINAÇÃO SEXUAL**

### **META**

Apresentar o mecanismo de herança de genes localizados nos cromossomos sexuais e os diferentes mecanismos de determinação do sexo.

### **OBJETIVOS**

Ao final desta aula, o aluno deverá:

compreender o mecanismo de herança dos genes estruturais localizados nos cromossomos sexuais e conhecer exemplos de características determinadas por genes localizados no cromossomo X; compreender o mecanismo de compensação de doses e explicar diferentes mecanismos de determinação do sexo.

### **PRÉ-REQUISITOS**

Conteúdo das aulas de mecanismos de herança e bases cromossômicas da hereditariedade.

## INTRODUÇÃO

Na natureza, a maioria dos animais e muitas plantas, apresentam diferença sexual, onde encontramos organismos masculinos e femininos. Geralmente, essa diferenciação é determinada por cromossomos especiais, denominados cromossomos sexuais. As características determinadas pelos genes presentes nesses cromossomos também terão padrão de herança diferente dos genes localizados nos demais cromossomos (autossomos).

Nesta aula vamos estudar a herança de caracteres genéticos determinados por genes localizados nos cromossomos sexuais, algumas variações e também os diferentes padrões de determinação genética do sexo.

### HERANÇA DE CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS AO SEXO

A diferença cromossômica entre machos e fêmeas promove também a ocorrência de um mecanismo de herança característico para os genes localizados nestes cromossomos. Havendo uma diferença morfológica entre os cromossomos sexuais, regiões homólogas e não homólogas serão encontradas nos mesmos (Figura 1). As regiões não homólogas são chamadas de regiões diferenciais, pois apresentarão genes presentes apenas naquele tipo de cromossomo, assim, esses genes não terão homólogos no outro cromossomo sexual.

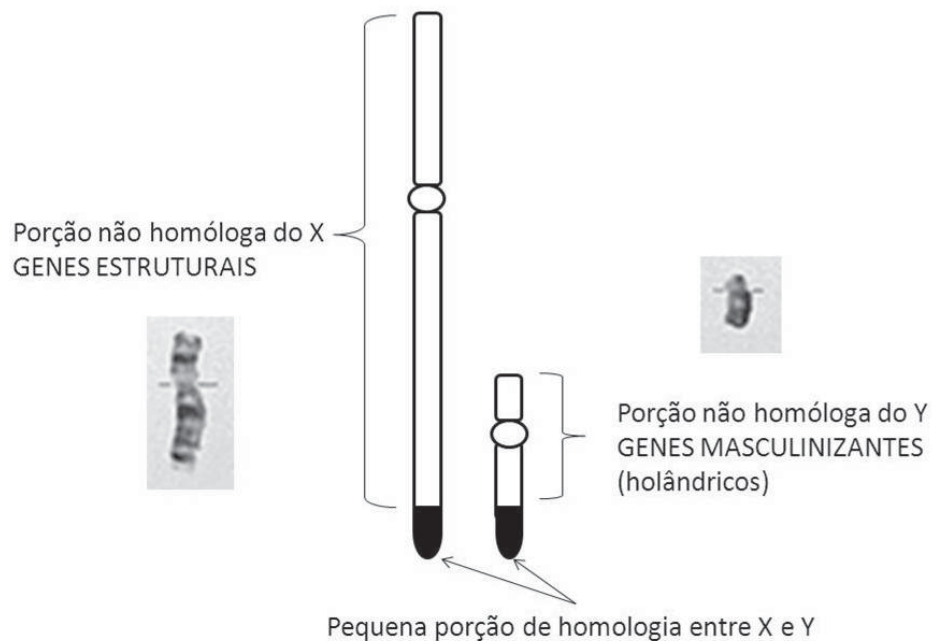


Figura 1. Representação dos cromossomos X e Y humanos, destacando as regiões de homologia e região não homóloga.

A região homóloga entre X e Y são importantes por promover um pareamento parcial entre esses cromossomos durante a divisão meiótica, o que garante sua segregação na formação dos gametas. Nas regiões não homólogas do cromossomo X, encontram-se genes de importância estrutural, inclusive genes para algumas doenças que serão estudadas a seguir. No cromossomo Y, em sua porção não homóloga, encontramos genes masculinizantes e de características exclusivas para o sexo masculino. Esses genes são denominados holândricos.

## HERANÇA LIGADA AO CROMOSSOMO X

Também conhecida como “herança ligada ao sexo”, engloba o estudo de genes presentes no cromossomo X. Estes genes apresentam padrão de herança diferente do convencional, descrito pelas leis mendelianas, pois, nos machos, se encontram em hemizigose. Como no cromossomo Y não existe a região de homologia para esses genes, os machos apresentam apenas um alelo e vão expressar a característica determinada por ele. Características de expressão recessiva, basta um alelo presente no X para que a mesma se expresse em indivíduos do sexo masculino.

Nesses casos dizemos que a característica foi transmitida pela mãe, pois, o alelo responsável está presente no cromossomo X herdado dela. Vejamos alguns exemplos:

## DALTONISMO

A percepção de cores pelo olho humano ocorre em células dos cones que revestem a retina. Estas células detectam três tipos de cores específicas: azul, verde e vermelho (as demais cores são resultado da combinação realizada em nosso cérebro). O tipo mais comum de daltonismo em humanos é o que não distingue as cores vermelho e verde. Os genes que determinam a capacidade para a percepção destas cores estão localizados no cromossomo X. Um exemplo de teste para daltonismo está na Figura 2.

Observação: O gene para detecção da cor azul está localizado no cromossomo 7, portanto, tem padrão de herança autossômica.

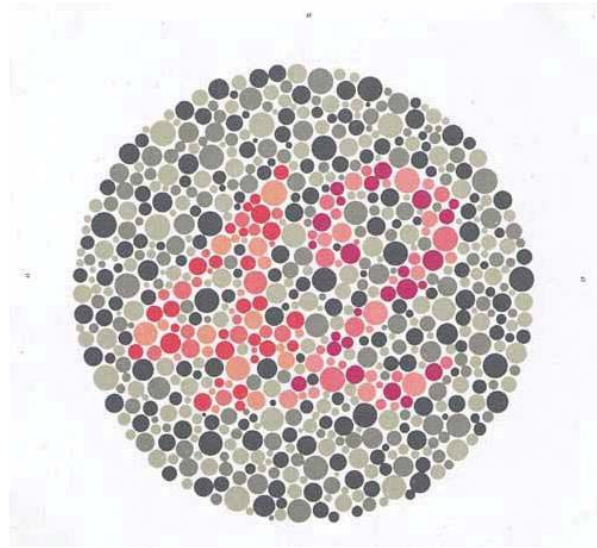


Figura 2. Exemplo de teste para daltonismo. Indivíduos daltônicos não conseguem visualizar o número na figura.

Mulheres que apresentam um alelo  $X^d$  para o daltonismo tem fenótipo normal e são consideradas apenas portadoras, pois apresentam um alelo normal  $X^D$  que mascara a característica. Homens portadores de um alelo  $X^d$  para o daltonismo já apresentam o fenótipo daltônico, pois, seu outro cromossomo sexual não apresenta a região de homologia com a possibilidade de haver um alelo normal para mascarar o daltonismo. Para uma mulher ser daltônica, precisa possuir os dois alelos para esta característica, sendo o daltonismo uma característica recessiva.

Veja o cruzamento (Figura 3) apresentando um casal formado por uma mulher portadora ( $XDX^d$ ) e um homem normal ( $XDY$ ). A possibilidade de descendentes é de 25% para mulher normal ( $XDX^D$ ), 25% para mulher portadora ( $XDX^d$ ), 25% para homem normal ( $XDY$ ) e 25% para homem daltônico ( $X^dY$ ). Neste cruzamento é possível visualizar que, para características ligadas ao cromossomo X, é a mãe portadora quem transmite o alelo defeituoso ao filho.

	$X^D$	$Y$
$X^D$	$X^D X^D$ Mulher normal	$X^D Y$ Homem normal
$X^d$	$X^D X^d$ Mulher normal	$X^d Y$ Homem daltônico

Figura 3. Cruzamento entre um homem normal  $XDY$  e uma mulher portadora do alelo para o daltonismo  $XDX^d$ . Os descendentes

Nos heredogramas para características ligadas ao sexo usa-se representar o indivíduo portador com um sinal diferente ao do indivíduo normal. Veja a representação deste padrão de herança na Figura 4. Observe também que homens que apresentam a característica não a transmitem para seus filhos do sexo masculino, mas, suas filhas serão todas portadoras do alelo para a característica.

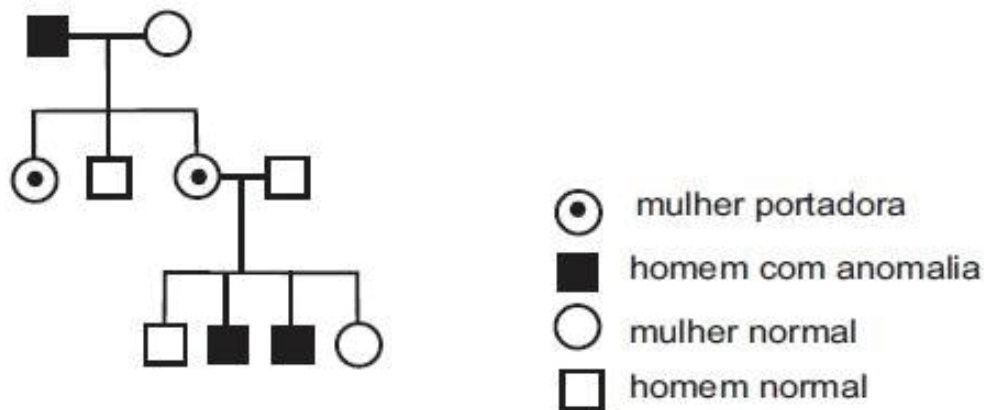


Figura 4. Heredograma para representação de característica ligada ao sexo (Fonte: <http://www.infoescola.com/ciencias/genetica/exercicios/>).

## HEMOFILIA

A hemofilia é uma doença caracterizada pela deficiência na produção de fatores de coagulação do sangue. Esta característica é determinada por um gene presente no cromossomo X. Indivíduos portadores do alelo XH são capazes de produzir a proteína responsável pela coagulação do sangue, enquanto o alelo Hh não produz essa proteína.

## DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Doença caracterizada pelo enfraquecimento e atrofia progressiva dos músculos, manifesta-se por volta dos quatro anos de idade, quando os meninos começam a apresentar dificuldades em movimentos comuns do cotidiano como se levantar de uma cadeira ou subir uma escada. A doença progride lentamente até comprometer funções vitais, causando insuficiência cardíaca e respiratória. Geralmente os indivíduos com esta característica sobrevivem até por volta dos vinte anos de idade. Como estes pacientes ao atingirem a idade fértil já se encontram muito comprometidos pela doença, não chegam a se reproduzir e por esse motivo, não são encontradas mulheres com distrofia muscular, pois, para estas apresentarem a doença, seria necessário herdar um par de alelos defeituosos (Xd) do pai e da mãe.

## HERANÇA LIGADA AO CROMOSSOMO Y

Na porção diferencial do cromossomo Y não vamos encontrar genes estruturais como encontramos no cromossomo X. Nesse cromossomo encontramos apenas genes ligados a características exclusivas ao sexo masculino, como o gene SRY que produz o fator de diferenciação testicular (TDF), responsável pela diferenciação embrionária do testículo.

Outra característica também ligada ao cromossomo Y é a ocorrência de pêlos nas bordas das orelhas (Figura 5), característica não muito comum, mas, exclusiva a indivíduos do sexo masculino. Um homem que apresente essa característica vai transmiti-la a todos os seus descendentes do sexo masculino.

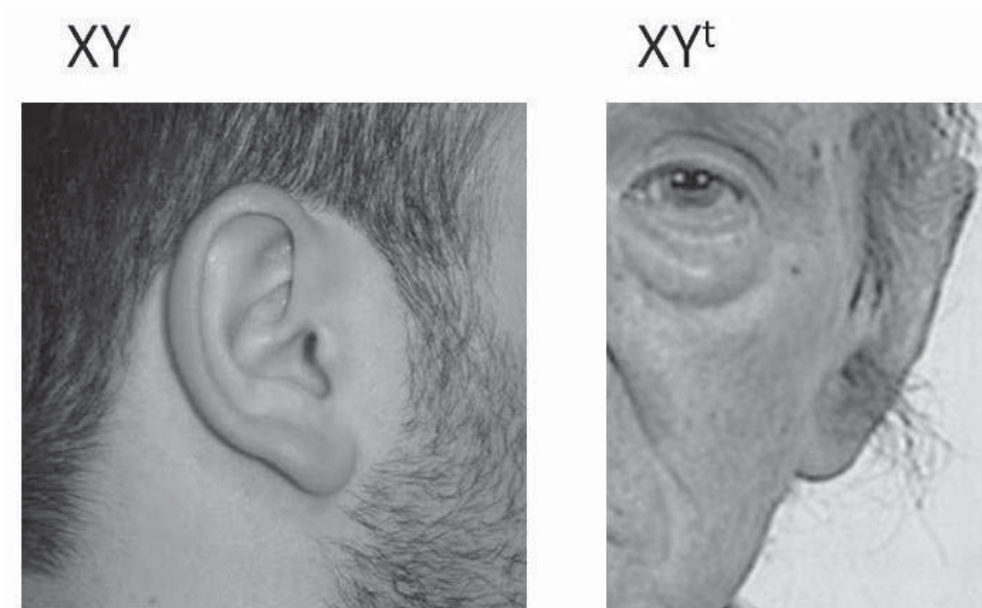


Figura 5. Indivíduo normal e indivíduo com pêlos nas bordas das orelhas.

## HERANÇA INFLUENCIADA PELO SEXO

Alguns genes localizados em autossomos tem comportamento diferente dependendo do sexo do indivíduo, comportando a característica, hora como dominante, hora como recessiva, se o indivíduo for do sexo masculino ou feminino.

Um exemplo para esse tipo de herança é a calvície, que no homem é uma característica dominante, enquanto na mulher, é recessiva (Figura 6).



Genótipo	Fenótipo	
	Homem	Mulher
CC	Calvo	Calva
Cc	Calvo	Não calva
cc	Não calvo	Não calva

Figura 6. Calvície – característica dominante no sexo masculino e recessiva no sexo feminino.

## MECANISMO DE COMPENSAÇÃO DE DOSES

No início do período embrionário das fêmeas de mamíferos ocorre a inativação aleatória de um dos cromossomos X em cada célula. Essa inativação ocorre por meio da compactação do material genético que fica visível como uma pequena região de coloração mais densa no núcleo.

Essa inativação persiste por todas as mitoses, sendo transmitida às células filhas seguintes e, dessa forma, uma célula que anulou um cromossomo X herdado do pai, vai gerar toda uma linhagem de células com este mesmo cromossomo compactado. Por esse motivo de apresentarem linhagens uma de células com inativação do cromossomo X paterno, e outra do X materno, as fêmeas são consideradas mosaicos de células.

Na visualização microscópica, esse ponto do material genético correspondente ao cromossomo X anulado por compactação é denominado cromatina sexual ou corpúsculo de Barr (Figura 7) e fica localizado próximo à membrana do núcleo. A cromatina sexual está presente apenas em células femininas, pois, os machos apresentam apenas um cromossomo X não sofrem inativação desse cromossomo.

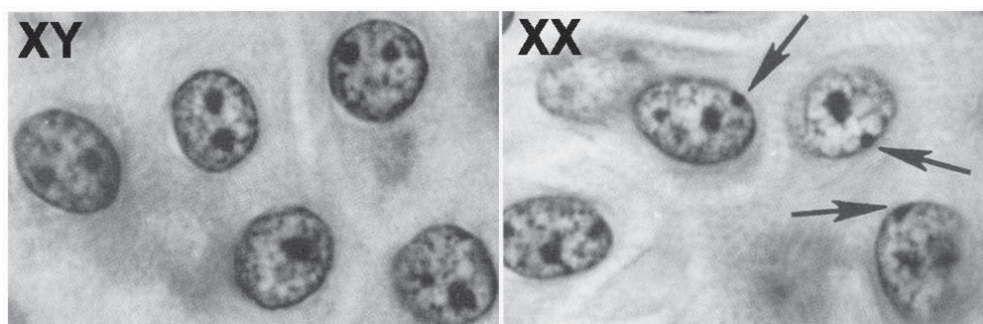


Figura 7. Cromatina sexual presente em células femininas (Fonte: <http://evolucionarios.blogalia.com/historias/28254>)

Um exemplo do mecanismo de compensação de doses pode ser observado na pelagem de gatas (fêmeas). A cor preta ou marrom das manchas é determinada por um gene localizado no cromossomo X e, dependendo de qual cromossomo foi inativado em uma fêmea heterozigota, a mancha terá a cor determinada pelo alelo presente no X que permaneceu funcional. Apenas fêmeas heterozigotas apresentarão as duas cores de manchas (Figura 8), machos, por possuírem apenas um cromossomo X e fêmeas homozigotas, apresentarão manchas de apenas uma cor.



Figura 8. Gatas apresentando o padrão de colocação das manchas determinado pela inativação do X (Fonte: <http://www.infoescola.com/genetica/cromatina-sexual/>).

## DETERMINAÇÃO DO SEXO

Existem diferentes sistemas para determinação do sexo, entre eles, podemos citar os que serão estudados a seguir:

### SISTEMAS CROMOSSÔMICOS

A determinação do sexo por sistemas cromossômicos é baseada na ocorrência de variações de morfologia ou número nos cromossomos sexuais, onde podem existir machos heterogaméticos ou fêmeas heterogaméticas.

### MACHOS HETEROGAMÉTICOS

Nestes sistemas de determinação sexual, os machos (heterogaméticos) formam gametas distintos, por tanto, é quem determina o sexo do descendente. As fêmeas formam apenas um tipo de gameta.



## - Sistema XY/XX

Os machos formam gametas que apresentam, além do lote de autossomos, cromossomos sexuais distintos, uns contendo o cromossomo Y que determinará o sexo masculino, outros contendo o cromossomo X, que determina o sexo feminino.

Este sistema é encontrado em humanos e outros mamíferos.

	Células somáticas	Gametas
Macho	2 lotes de autossomos + XY	1 lote de autossomos + X ou 1 lote de autossomos + Y
Fêmea	2 lotes de autossomos + XX	1 lote de autossomos + X

## - Sistema XO/XX

Os machos formam gametas que apresentam número distinto de cromossomos. A presença de um cromossomo X no gameta do macho, além dos autossomos, determina a formação de uma fêmea e, sua ausência, a formação de um organismo macho. Ocorre em percevejos, gafanhotos e baratas.

	Células somáticas	Gametas
Macho	2 lotes de autossomos + X	1 lote de autossomos + X ou 1 lote de autossomos
Fêmea	2 lotes de autossomos + XX	1 lote de autossomos + X

**FÊMEAS HETEROGAMÉTICAS**

Agora, são as fêmeas quem vão formar gametas distintos e determinar o sexo dos descendentes. Para diferenciar dos sistemas de machos heterogaméticos, os cromossomos sexuais nesta condição são denominados como Z e W.

## - Sistema ZW/ZZ

As fêmeas formam gametas contendo ou o cromossomo Z, que determinará a formação de um macho, ou o cromossomo W, que determina a formação de uma fêmea. Os machos formam apenas gametas portadores do cromossomo Z, além do lote de autossomos. Ocorre em borboletas, mariposas, alguns peixes e aves.

	Células somáticas	Gametas
Macho	2 lotes de autossomos + ZZ	1 lote de autossomos + Z
Fêmea	2 lotes de autossomos + ZW	1 lote de autossomos + Z ou 1 lote de autossomos + W

- Sistema ZO/ZZ

Gametas das fêmeas contendo o lote de autossomos mais o cromossomo Z determina a formação de um macho. Se o gameta da fêmea, apresenta apenas o lote de autossomos, o organismo formado será uma fêmea. Os gametas dos machos, todos apresentam o cromossomo Z além do lote de autossomos. Encontrado em galinha e alguns répteis.

	Células somáticas	Gametas
Macho	2 lotes de autossomos + ZZ	1 lote de autossomos + Z
Fêmea	2 lotes de autossomos + Z	1 lote de autossomos + Z ou 1 lote de autossomos

Também existem outras variações nos sistemas de determinação do sexo como exemplo:

### SISTEMA HAPLOIDE-DIPLOIDE

É o tipo de determinação de sexo comum em himenópteros (abelhas, vespas, cupins). Nesse sistema, as fêmeas são diplóides, originadas de fecundação da rainha (fêmea fértil da colônia) pelo macho. Já, os machos, se desenvolvem por partenogênese, a partir de ovos não fertilizados, sendo estes, haplóides.

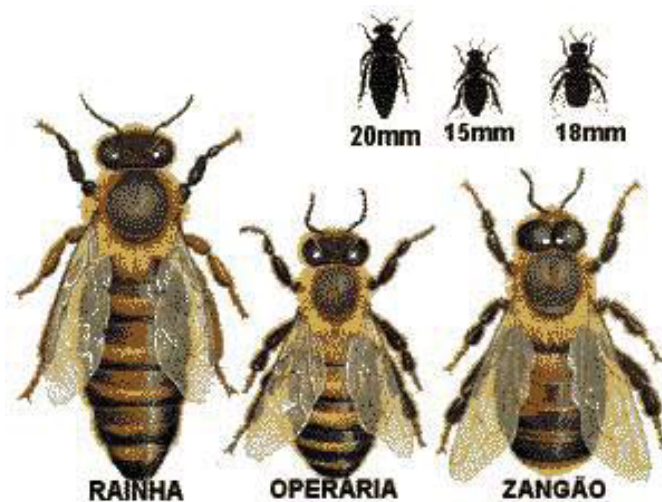


Figura 9. Abelha rainha e operária (diplóides), zangão (haplóide).

## SISTEMA DE BALANÇO GÊNICO EM DROSOPHILA

No gênero *Drosophila* (Figura 10), encontramos um sistema peculiar de determinação do sexo. Mesmo havendo a presença de cromossomos sexuais X e Y (machos heterogaméticos), vão ocorrer variações de sexo relacionadas à proporção entre cromossomos X e autossomos.



Figura 10. Mosca das frutas, gênero *Drosophila* (Fonte: <http://www.iayork.com/Images/10-24-07/Drosophila.jpg>).

Os machos apresentam 2 lotes de autossomos mais os cromossomos sexuais XY. As fêmeas, 2 lotes de autossomos mais XX. O índice sexual (IS) é determinado pela razão entre o número de cromossomos X e o número de lotes de autossomos. Assim, as fêmeas apresentam  $IS = 1,0$  e os machos,  $IS = 0,5$ . Qualquer IS entre 0,5 e 1,0 determina um indivíduo intersexo. IS maiores que 1,0 determinam metafêmeas e menores que 0,5, metamachos.

Machos:  $2A + XY$

Fêmeas:  $2A + XX$

$$\text{Índice Sexual (IS)} = \frac{\text{no. de cromossomos X}}{\text{no. de conjuntos autossômicos}}$$

Índice Sexual em *Drosophila*

Índice Sexual (IS)	Sexo
< 0,5	Metamacho
0,5	Macho
(0,5 - 1,0)	Intersexo
1,0	Fêmea
> 1,0	Metafêmea

### DETERMINAÇÃO GENÉTICA DO SEXO EM HUMANOS

Em humanos, apesar da existência de cromossomos morfologicamente distintos, a determinação do sexo ocorre devido à presença de um gene específico no cromossomo Y, o gene SRY. Este gene é responsável por produzir no período de diferenciação embrionária uma proteína denominada fator de diferenciação testicular (TDF), que promove a diferenciação dos tecidos embrionários da gônada indiferenciada em testículo. Na ausência deste gene e, conseqüentemente do TDF, a gônada embrionária se diferencia em ovário. Também é o testículo que produzirá fatores específicos que diferenciarão os demais tecidos do aparelho genital masculino e sua ausência determina o desenvolvimento de estruturas femininas.

### CONCLUSÃO

Ao final desta aula você deve conhecer exemplos de características determinadas por genes localizados nos cromossomos sexuais, sabendo explicar seu mecanismo de herança e diferenciar em que diferem da herança autossômica mendeliana.

Também é importante que tenha compreendido os diferentes sistemas cromossômicos de determinação sexual.

### RESUMO

Os genes localizados nos cromossomos sexuais apresentam um padrão de herança diferente dos autossomos devido ao macho apresentar apenas um cromossomo X. Alelos recessivos no cromossomo X manifestam-se em dose única nos machos por não haver homologia no par sexual. Na fêmeas de mamíferos a presença de dois cromossomos X é compensada pela anulação aleatória de um desses cromossomos por compactação, tornando as fêmeas mosaicos. Nos sistemas de determinação de sexo, encontramos sistemas de machos heterogaméticos (XX/XY, XX/X0) e de fêmeas heterogaméticas (ZZ/ZW, ZZ/Z0).



## ATIVIDADES

1. Assista ao filme Óleo de Lorenzo e explique o mecanismo de herança da doença adenoleucodistrofia apresentada nessa história.
2. Uma mulher, em um exame oftalmológico, foi diagnosticada com daltonismo, mas, esta característica se manifestava apenas em seu olho direito. Do olho esquerdo, essa mulher apresentava visão normal. Com base nos conhecimentos estudados nessa aula, explique como esse fenômeno é possível:



## COMENTÁRIO SOBRE AS ATIVIDADES

1. O filme Óleo de Lorenzo apresenta uma doença genética (a adenoleucodistrofia) ligada ao sexo. Todo o drama relacionado ao contexto familiar desde a descoberta e progressão da doença é abordado de forma que sensibiliza a todos os que assistem. Neste filme também são abordadas questões relacionadas à ética e à pesquisa científica.
2. Esta atividade estimulará ao estudante a habilidade de contextualizar o conhecimento estudado, exigindo o estabelecimento de relações conceituais estudadas nessa aula com o problema proposto.

## AUTOAVALIAÇÃO

Após ter estudado esta aula, consigo:

1. Montar o heredograma de família cujo casal de indivíduos não daltônicos tiveram 1 filho daltônico e uma filha normal, e determinar o genótipo do casal?
2. Saber se uma filha daltônica de um pai daltônico, tem que, obrigatoriamente, ter uma mãe também daltônica?
3. Saber qual a probabilidade de um casal normal que tem um filho hemofílico ter um filho do sexo masculino normal?
4. Explicar o que são genes holândricos?
5. Explicar por qual motivo as fêmeas de mamíferos são consideradas mosaicos em relação à inativação do cromossomo X?
6. Definir a diferença entre os sistemas de determinação do sexo de machos heterogaméticos e fêmeas heterogaméticas?
7. Explicar o que diferencia os gametas nos sistemas de determinação do sexo XX/XY e XX/X0?





### PRÓXIMA AULA

A partir da próxima aula, iniciaremos o estudo da Genética molecular. Será entendida a estrutura do material genético e todo o funcionamento dos genes. É muito importante ter a idéia da estrutura cromossômica e dos mecanismos de herança, para que esses novos conceitos venham completar efetivamente a compreensão da Genética.

### REFERÊNCIAS

- GRIFFITHS AJF, MILLER JH, SUZUKI DT, LEWONTIN RC, GELBART WM. 2009. Introdução à Genética. 8<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 794p.
- PIERCE BA. 2004. Genética: um enfoque conceitual. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 758p.
- SNUSTAD DP, SIMMONS MJ. 2008. Fundamentos de Genética. 4<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 903p.