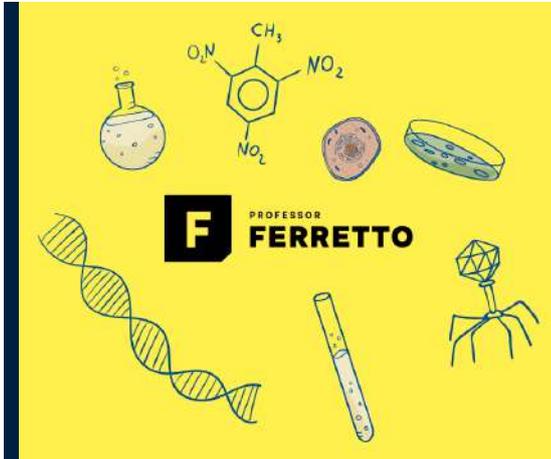


# Biologia

PROFESSOR FLÁVIO LANDIM

## ERROS INATOS DO METABOLISMO



### ASSUNTOS DA AULA.

Clique no assunto desejado e seja direcionado para o tema.

- [Erros inatos do metabolismo](#)
- [Genes letais](#)
- [Casamentos consanguíneos](#)

### A TEORIA “UM GENE – UMA ENZIMA”

Os fungos representam um material muito adequado para experiências em genética. O bolor do pão, *Neurospora crassa*, foi muito utilizado em pesquisas na década de 40, e permitiu que dois pesquisadores, Beadle e Tatum, relacionassem a ideia de gene à ideia da produção de **enzima**.

Pelo fato de esse fungo ser haploide na maior parte de seu ciclo de vida, as mutações que nele ocorrem podem ser detectadas com facilidade, já que não existe o fenômeno da heterozigose, que poderia mascarar a presença de um gene mutante.

O trabalho de Beadle e Tatum pode ser assim resumido: *Neurospora* é capaz de produzir todos os aminoácidos de que precisa quando cultivado num determinado meio de cultura. Irradiando seus esporos com raios X, porém, os pesquisadores conseguiram obter uma linhagem **mutante**, incapaz de produzir determinado tipo de aminoácido, e que somente sobrevivia se esse aminoácido fosse acrescentado ao meio. Com isso os estudiosos provaram duas coisas importantes: a primeira, que a **incapacidade** de produzir o aminoácido era devida à falta de uma **enzima**. E a segunda, que a falta de enzima era realmente por um **gene** mutante.

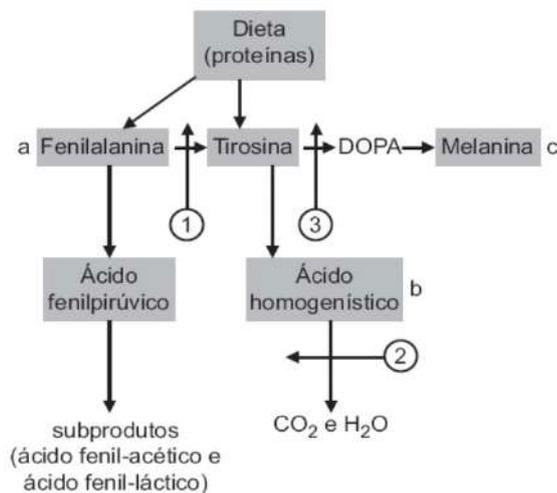
Dessa forma, Beadle e Tatum conseguem ligar a ideia de “gene” à noção de “enzima”, comprovando a relação entre as duas coisas. A partir desse momento, ficava claro que os genes atuam nos organismos por intermédio da produção de enzimas, que determinam a ocorrência de reações químicas. Os diferentes fenótipos passaram a ser considerados como reflexos dos vários caminhos químicos celulares, e que por sua vez dependem dos genes.

### DOENÇAS METABÓLICAS DA ESPÉCIE HUMANA: ERROS INATOS DO METABOLISMO

A noção “um gene – uma enzima” foi, já vimos, claramente comprovada por Beadle e Tatum, em 1941. Porém, quarenta anos antes de suas pesquisas, a ideia já havia sido proposta pelo médico inglês *sir* Archibald Garrod. Garrod apresentou em 1908 uma explicação para várias doenças caracterizadas pela incapacidade do corpo em realizar certas reações químicas. Ele sustentava que essa incapacidade era um defeito “inato”, ou, em outras palavras,

hereditário. Relacionou a falta de certas enzimas no homem com algumas anomalias do metabolismo, classificando-as como hereditárias, já que apareciam em proporções mendelianas nas famílias afetadas.

Hoje em dia, sabe-se que defeitos como a alcaptonúria, já descrita por Garrod, a fenilcetonúria e o albinismo são doenças metabólicas, de transmissão hereditária, todas relacionadas a problemas com a utilização de um aminoácido, a fenilalanina. Segue-se um esquema simplificado do metabolismo da fenilalanina, que permitirá a você acompanhar o que acontece nas três enfermidades citadas.



Na falta da enzima 1, aumenta a e seus subprodutos: PKU.

Na falta da enzima 2, aumenta b: Alcaptonúria.

Na falta da enzima 3, não se forma c: Albinismo.

## ALCAPTONÚRIA

Em 1902, *sir* Archibald Garrod sugeriu que a alcaptonúria, um defeito metabólico no qual a urina e as cartilagens escurecem quando expostas ao oxigênio, era herdada como um caráter mendeliano. No entanto, isso somente foi confirmado em 1908, após a análise de diversas famílias. As pessoas com a doença excretam uma substância chamada **ácido homogentísico** ou na urina. Na presença de oxigênio, o ácido homogentísico escurece, o que pode ser uma situação embaraçosa, mas não grave. Com o tempo, o ácido homogentísico tende a se acumular nas cartilagens e no tecido conjuntivo, causando artrite; a não ser isso, os portadores da moléstia são saudáveis. Observe o quadro anterior. O ácido homogentísico é uma substância intermediária do metabolismo da fenilalanina, aminoácido presente nas pessoas normais. No entanto, nos alcaptonúricos, essa substância não

pode ser metabolizada em  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ , pela falta de certa enzima (substância 2, no quadro), que existe nas pessoas saudáveis.

## FENILCETONÚRIA (PKU)

É outra anomalia causada pelo metabolismo anômalo da fenilalanina. Neste caso, falta no indivíduo doente a enzima que transforma a **fenilalanina** em **tirosina** (**fenilalanina-hidroxilase**, indicada no quadro como 1). Dessa forma, o aminoácido se acumula nos tecidos e gera outras substâncias dela derivadas (**ácido fenilpirúvico**, **ácido fenil-láctico**). O excesso desses compostos causa desenvolvimento anômalo do sistema nervoso. O QI dos afetados pela PKU (fenilcetonúria) costuma ficar ao redor de 20, caracterizando assim uma deficiência mental acentuada. Como o metabolismo da fenilalanina está relacionado à produção do pigmento melanina, normalmente os portadores de PKU têm

menos pigmento do que o normal.

Em maternidades, o **teste do pezinho**, para diagnosticar a PKU, é rotineiro. Quando se detecta uma criança com a doença, dá-se a ela uma dieta pobre em fenilalanina. Como esta é um aminoácido essencial, fornece-se ao bebê a quantidade necessária para o crescimento, porém nada mais, e assim impede-se a deterioração do sistema nervoso. A medida é mantida até mais ou menos os seis anos de idade, quando o desenvolvimento neurológico está completo. Daí para a frente, a dieta é normal, devendo-se, entretanto, evitar alimentos contendo o adoçante aspartame, constituído do aminoácido ácido aspártico associado ao aminoácido fenilalanina.

## ALBINISMO

É a ausência parcial ou total do pigmento melanina na pele, no cabelo e nos olhos. Veja no esquema que a melanina também está relacionada ao

metabolismo da fenilalanina.

No albinismo clássico (há vários tipos), falta a enzima (no quadro, a substância 3) que converte a tirosina em DOPA (3, 4 - dihidroxifenilalanina). A DOPA é um intermediário na produção de melanina. As células produtoras de **melanina** (melanócitos) estão presentes em número normal, mas são incapazes de fabricar o pigmento. Os albinos apresentam então diversas graduações de rosa, azul e amarelo, que representam a cor do sangue visto através de uma camada de epitélio contendo pigmentos carotenoides (amarelos e laranjas), que são metabolizados por eles em quantidades normais.

## OUTRAS DOENÇAS DO METABOLISMO

Hoje, conhecem-se várias doenças hereditárias causadas por deficiência ou falta de enzimas. Uma delas é a hemofilia, em que falta um dos fatores da coagulação, como vimos antes. Outra é a **galactosemia**, em que falta uma enzima que permite a utilização celular do monossacarídeo galactose, e que ocasiona retardamento mental, cirrose hepática e outros problemas. Às vezes, no entanto, o defeito hereditário determina alteração na produção de uma proteína não enzimática, como da hemoglobina, levando à já citada **anemia falciforme**. Essa doença é causada pela produção da hemoglobina com apenas um aminoácido substituído na cadeia polipeptídica.

Assim sendo, o conceito “um gene – uma enzima” foi estendido para “um gene – uma proteína”, ou ainda “um gene – um polipeptídeo”. O gene tem, em conclusão, a responsabilidade pela produção de proteínas, sejam elas enzimáticas, de função estrutural ou reguladora (hormônios).

**Tome nota:**

## GENES LETAIS

Muitas das doenças caracterizadas como erros inatos do metabolismo levam ao óbito, sendo os genes que as causam conhecidos como genes letais. Os **genes letais** são aqueles cujos efeitos provocam a morte antes da maturidade sexual.

Como exemplos de genes letais na espécie humana, temos a doença de Tay-Sachs, a anemia falciforme e a talassemia.

### DOENÇA DE TAY-SACHS

Os indivíduos afetados apresentam paralisia, cegueira e morte antes do segundo ano de vida. O indivíduo afetado é **tt** e os indivíduos normais são **TT** ou **Tt**. Trata-se de um gene letal recessivo. Na **doença de Tay-Sachs**, que se manifesta geralmente nos primeiros anos de vida causando forte retardamento mental e levando a criança afetada a uma morte prematura, ocorre a incapacidade de digerir um lipídio de membrana denominado **gangliosídeo GM2** por falta genética da enzima lisossômica apropriada, chamada neuraminidase, levando à ruptura dos lisossomos e autólise dos neurônios, o que justifica os problemas neurológicos.

#### **Anemia falciforme (do latim *falx*, 'foice' e *formae*, 'forma') ou siclêmia (do inglês *sickle*, 'foice')**

É comum na África equatorial. O portador dessa doença possui uma hemoglobina anormal que, em baixa tensão de O<sub>2</sub>, se mostra como moléculas alongadas, deformando as hemácias. Por isso, o siclêmico revela hemácias em forma de foice ou meia-lua. Esse problema na estrutura da hemoglobina torna as hemácias muito suscetíveis de sofrer hemólise, justificando a anemia do doente. Se o indivíduo for homocigoto, terá uma forma mais grave da doença, que normalmente leva à morte na infância. Ela se apresenta de forma benigna nos heterocigotos.

#### **Talassemia (do grego *thalassos*, 'mar') ou anemia de Cooley ou anemia do Mediterrâneo**

É comum nas populações que habitam as regiões do Mediterrâneo. As hemácias são esféricas e facilmente hemolisáveis pelo baço. Isso provoca em compensação uma hiperfunção mielocítica, levando à deformação dos ossos. Não há alteração na estrutura da molécula de hemoglobina, mas parece haver um bloqueio na produção da hemoglobina de adulto (HbA) e alta percentagem sanguínea de hemoglobina fetal (HbF), o que torna as hemácias hemolisáveis. O indivíduo homocigoto apresenta uma forma grave da doença, conhecida como **talassemia major**, que normalmente leva à morte na infância. O heterocigoto apresenta uma forma benigna, a **talassemia minor**.

## GENES LETAIS EMBRIONÁRIOS

Em 1905, um geneticista francês, Cuénnot, verificou que a herança da cor da pelagem dos camundongos não ocorria nas proporções mendelianas. O gene que condiciona a cor amarela (Y) era dominante; porém Cuénnot percebeu que todos os cruzamentos entre camundongos amarelos produziam parte da descendência amarela e parte aguti (cinza acastanhado). Todos os camundongos amarelos pareciam, assim, heterocigotos (Yy). Além do mais, as proporções obti-

das no cruzamento de dois indivíduos amarelos eram de 2:1 (2/3 amarelos e 1/3 aguti), em vez do 3:1 mendelianos esperados.

Estava mais ou menos evidente que o homocigoto para o gene amarelo (YY) não nascia: Cuénnot achava que o espermatozoide portador do gene Y não fecundava o óvulo Y, não aparecendo assim o homocigoto. Verificou-se mais tarde que o indivíduo YY chega a se formar, porém, morre no útero.

O gene Y é, portanto, dominante

em relação à cor que determina; mas funciona como recessivo em relação à letalidade, pois há necessidade de homocigose (YY) para haver morte do embrião. Por isso, esse gene é chamado de gene letal embrionário.

Como exemplo de genes letais embrionários na espécie humana, temos o nanismo acondroplásico. No nanismo acondroplásico, os indivíduos apresentam tronco e cabeça normais, mas pernas e braços muito curtos. O indivíduo NN tem anomalias ósseas

tão severas que morrem antes de nascer. Os indivíduos Aa apresentam uma forma benigna e não morrem, sendo anos. Os indivíduos nn são normais. Trata-se de um gene letal embrionário.

### GENES SEMILETAIS

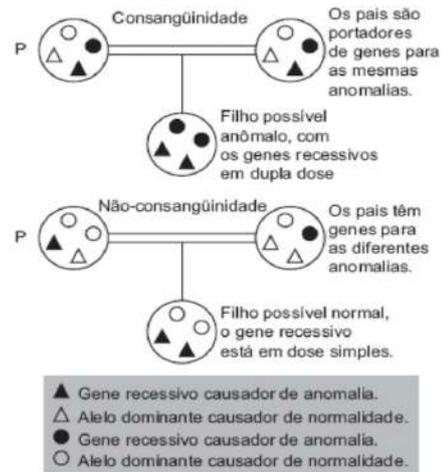
Os **genes semiletais** são aqueles cujos efeitos provocam a morte após da maturidade sexual. Como exemplo de genes semiletais na espécie humana, temos a **Doença ou Coreia de Huntington**, doença neurológica que começa a se manifestar somente após os 40 anos de idade, levando posteriormente ao óbito. Nessa doença, ocorre perda progressiva do controle dos movimentos (acinesia), gerando um padrão de movimentos que foi descrito como uma “dança” pelo pesquisador que descreveu a doença, e daí vem o nome coreia (do grego dança). A doença é condicionada por um alelo dominante, de modo que, se um dos pais apresenta a doença, deve ser Aa, tendo 50% de chance de passar o alelo A para os filhos, que têm então 50% de chances de serem A\_e, portanto, também doentes.

## CASAMENTOS CONSANGUÍNEOS

Uma lenda da antiguidade grega conta que Édipo, após matar seu pai, Laio, que ele não conhecia, teria se casado com sua mãe, Jocasta, também desconhecida dele. Descoberta a verdade, Jocasta, se enforca e Édipo vaza os próprios olhos, para se castigar do sacrilégio. Essa lenda ilustra bem o fato de que em quase todas as sociedades ou sistemas religiosos, na história da humanidade, existem fortes tabus contra os casamentos entre indivíduos de parentesco próximo, como entre irmãos ou entre pais e filhos. Essas uniões sempre foram consideradas aberrações ou monstruosidades. Também é voz popular que os casamentos entre parentes próximos, como primos em primeiro grau, geram filhos defeituosos. O que há de verdadeiro nessas afirmações?

Casamentos consanguíneos parecem realmente aumentar bastante as probabilidades de nascimento de crianças portadoras de defeitos genéticos. A explicação para esse fato é bastante simples. Muitas doenças hereditárias são condicionadas por genes recessivos, que somente agem quando em dose dupla. Entre os milhares de genes que possuímos, alguns deles podem ser recessivos e raros. Eles, no entanto, não causam anomalias, por estarem habitualmente em heterozigose. Pela própria raridade de tais

genes, é muito pequena a probabilidade de eles estarem presentes nos dois componentes de um casal sem relação de parentesco. Por outro lado, é fácil perceber que indivíduos aparentados possuem genótipos muito semelhantes, tendo por isso maiores chances de serem portadores de genes recessivos para as mesmas anomalias. Assim, a possibilidade de “encontro” desses genes em seus filhos é maior do que nas crianças de casais não parentes.



Há alguns dados que ilustram bem esse fato. Certos genes muito raros nas populações se encontram, em frequências muito altas, em grupos nos quais os casamentos consanguíneos são habituais. Existe uma anomalia metabólica, chamada doença de Tay-Sachs, caracterizada pela degeneração do sistema nervoso devido a uma deficiência enzimática. Os sintomas aparecem por volta dos seis meses de idade; as crianças afetadas acabam ficando cegas e apresentam deficiência mental. A morte em geral ocorre na infância. Nas populações normais, a frequência da doença é de 1/400.000 nascimentos. Em certos grupos de judeus provenientes da Europa Central e do Leste, que viveram em comunidades relativas isoladas durante muito tempo, e nas quais houve um grande número de casamentos consanguíneos, a frequência da moléstia é de mais ou menos 1/3.600 nascimentos. Ou seja, praticamente cem vezes mais comum do que na população normal.