

# 1

## **COMPONENTES CELULARES, DIVISÃO CELULAR E A GAMETOGÊNESE**

*ZAN MUSTACCHI  
SERGIO PERES*



## Capítulo 1

# COMPONENTES CELULARES, DIVISÃO CELULAR E A GAMETOGENESE

**ZAN MUSTACCHI**  
**SERGIO PERES**

### A CÉLULA E SEUS COMPONENTES

A célula é a menor unidade estrutural e funcional de um organismo multicelular. Basicamente há 2 tipos de células:

- Procariontes: que não possuem núcleo individualizado e são representados pelas bactérias e Cianofícias;
- Eucariontes: que apresentam membranas formando compartimentos funcionais dentro da célula, como a carioteca, o complexo de Golgi, o retículo endoplasmático e as mitocôndrias, sendo representados pelas plantas e pelos animais.

#### - CÉLULAS EUKARIÓTIAS -

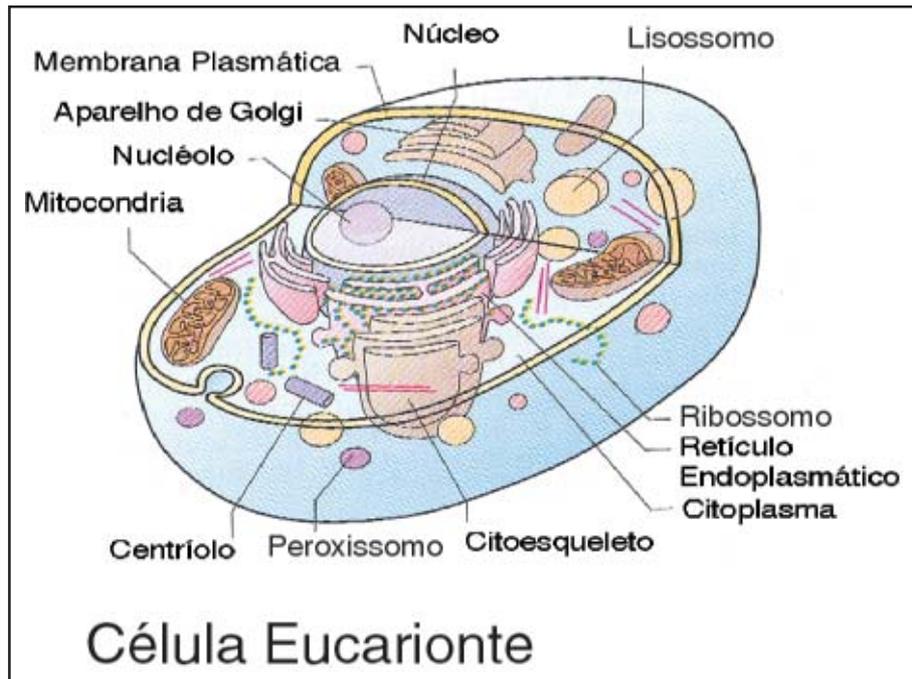
Com o auxílio do microscópio podemos observar no interior das células do corpo humano, o núcleo que se cora intensamente e o citoplasma.

O citoplasma é uma substância consistente e apresenta no seu interior um arranjo complexo tubular de membranas, chamado de retículo endoplasmático, relacionado com biossíntese de macromoléculas e seu transporte por outras organelas celulares, como por exemplo o complexo de Golgi que é bem desenvolvido nas células que sintetizam proteínas, como por exemplo as células pancreáticas.

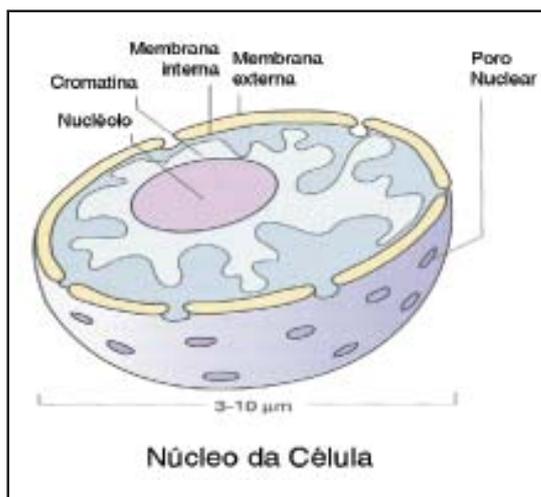
Ainda no citoplasma, vamos encontrar as mitocôndrias, pequenas estruturas relacionadas com a respiração celular (respiração oxidativa, ciclo de Krebs) que tem como peculiaridade da sua estrutura a presença de um cromossomo circular que lhe compete o modelo de herança mitocondrial, e os ribossomos que participam da síntese de proteínas. Estão presentes também os lisossomos com suas enzimas digestivas, capazes de decompor ácidos nucleicos, proteínas, lipídios e também o citoesqueleto, formado de proteínas fibrosas e os microtúbulos e microfilamentos que estabilizam a estrutura celular (*ver Capítulo 4 - "Genética Molecular"*).

Existem os centríolos, que são pequenos cilindros de microtúbulos, que participam da divisão celular. Essas organelas são tão pequenas que seu estudo só foi possível com o advento do microscópio eletrônico. O núcleo, é envolvido pela membrana nuclear ou carioteca que o separa do citoplasma. Dentro do núcleo estão os cromossomos que possuem os genes e também o nucléolo e o suco nuclear (Figuras 1.1 a/b).

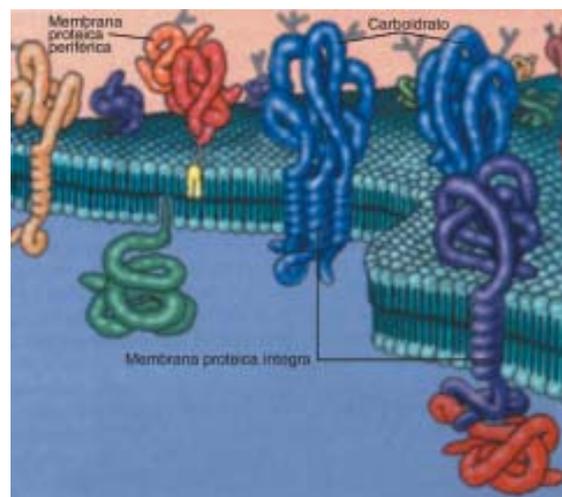
**A Membrana Plasmática:** também chamada de plasmalema, é composta por uma camada bimolecular de fosfolipídios atravessados por moléculas de proteínas, associadas ou não a carboidratos ramificados, com funções diferentes: Enquanto algumas possuem canais para passagem de substâncias, outras funcionam como receptoras de membranas, estruturas estas de grande importância na consideração de biodisponibilidade e mecanismo de atuação dos fármacos e dos nutrientes (Figura 1.2).



**Figura 1.1 (a):** Célula Eucarionte, com distribuição das organelas intracitoplasmáticas, observadas por corte de membrana, modelo gráfico. (Adaptado de Curlver 1994).



**Figura 1.1 (b):** Núcleo da Célula Eucarionte, modelo gráfico. (Adaptado de Curlver 1994).



**Figura 1.2:** Ultraestrutura da Membrana Plasmática (Adaptado de Cooper 1997).

**As Mitochondrias:** Apresentam-se como pequenos bastonetes com extremidades arredondadas que se deslocam com a corrente citoplasmática. Possuem 70  $\mu\text{m}$  de comprimento e 2  $\mu\text{m}$  de largura. Ao microscópio eletrônico são delimitados por uma membrana contínua chamada de membrana externa e sob ela existe uma membrana interna. Ambas as membranas são separadas por um espaço e cada uma apresenta uma estrutura trilaminar como a da plasmalema.

A membrana interna se invagina formando pregas chamadas cristas mitocondriais, cujo número é diretamente proporcional a atividade celular (musculatura e fígado apresentam maior número de mitocôndrias). Prendendo o interior da mitocôndria, há uma substância amorfa chamada de matriz, onde existem grãos de reserva de cálcio ou de bário. Do lado da matriz, a membrana interna é forrada de partículas, presas por um pequeno pedúnculo, chamado de partículas elementares (Figura 1.3).



**Figura 1.3:**  
Ultraestrutura da Mitocôndria:  
1) Membrana;  
2) Membrana interna;  
3) Crista;  
4) Matriz.

#### *Funções da Mitocôndria:*

**1- Ciclo de Krebs:** é uma série de reações onde os ácido graxos e piruvato sofrem transformações metabólicas gerando 10 substâncias diferentes, liberando energia que fica armazenada em molécula de ATP e produzindo no final  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ .

**2- Cadeia respiratória:** que se processa nas cristas mitocondriais. Há uma sucessão de reações de óxido-redução e o transporte de elétrons até o oxigênio formando água, por meio dos nucleotídeos e dos citocromos. A energia liberada é utilizada para regenerar moléculas de ATP por fosforilação de ADP.

**O Retículo Endoplasmático:** É uma estrutura citoplasmática caracterizada por um sistema contínuo de túneis, definido como cisternas, que em determinadas situações assemelha-se a vesículas esféricas ou achatadas. Estas podem ser lisas ou granulares, determinando a nomenclatura de retículo

endoplasmático liso ou rugoso. O aspecto rugoso é atribuído a presença dos ribossomos que também podem estar livres no citoplasma. Os ribossomos, que são ricos em ribonucleoproteínas, são responsáveis, juntos com os filamentos do RNA mensageiro, na constituição dos poliribossomos, que tem uma significada função na síntese protéica (*ver Capítulo 4- “Genética Molecular”*). O retículo endoplasmático é o principal produtor das enzimas lisosomiais.

**Os Lisosomos:** São organelas intracitoplasmáticas caracterizadas por minúsculas bolsas com grânulos repletos de substâncias enzimáticas, que tem como função principal a digestão celular. Estão presentes em todas as células dos seres vivos e são particularmente abundantes em células circulantes do sistema hematopoiético, tais como macrófagos, linfócitos e outros leucócitos, além de sua grande concentração nos hepatócitos. Às suas propriedades de digestão competem grandes funções metabólicas reguladoras da biotransformação e biodisponibilidade (*ver Capítulo 8- “Genética Bioquímica – Erros Inatos do Metabolismo”*).

**Complexo de Golgi:** Estrutura que assemelha-se ao retículo endoplasmático por também apresentar estruturas de vesículas que apresentam-se planas ou esféricas, tendo uma propriedade histológica pela sua disposição, que habitualmente é perinuclear, e portanto muito provavelmente relacionada a transportes de informações entre núcleo e outras organelas citoplasmáticas.

**Peroxisomos:** São pequenas estruturas esféricas originadas do retículo endoplasmático, que tem funções específicas de induzir reações oxidativas por intermédio de enzimas presentes em seu interior. Estão mais envolvidos com a oxidação dos lipídeos, podendo estar relacionados a alguns clássicos erros inatos do metabolismo (*ver Capítulo 8- “Genética Bioquímica – Erros Inatos do Metabolismo”*).

## **DIVISÃO CELULAR: MITOSE**

---

As células dos eucariontes apresentam um ciclo de vida formado por intérfase e mitose.

### **- MITOSE -**

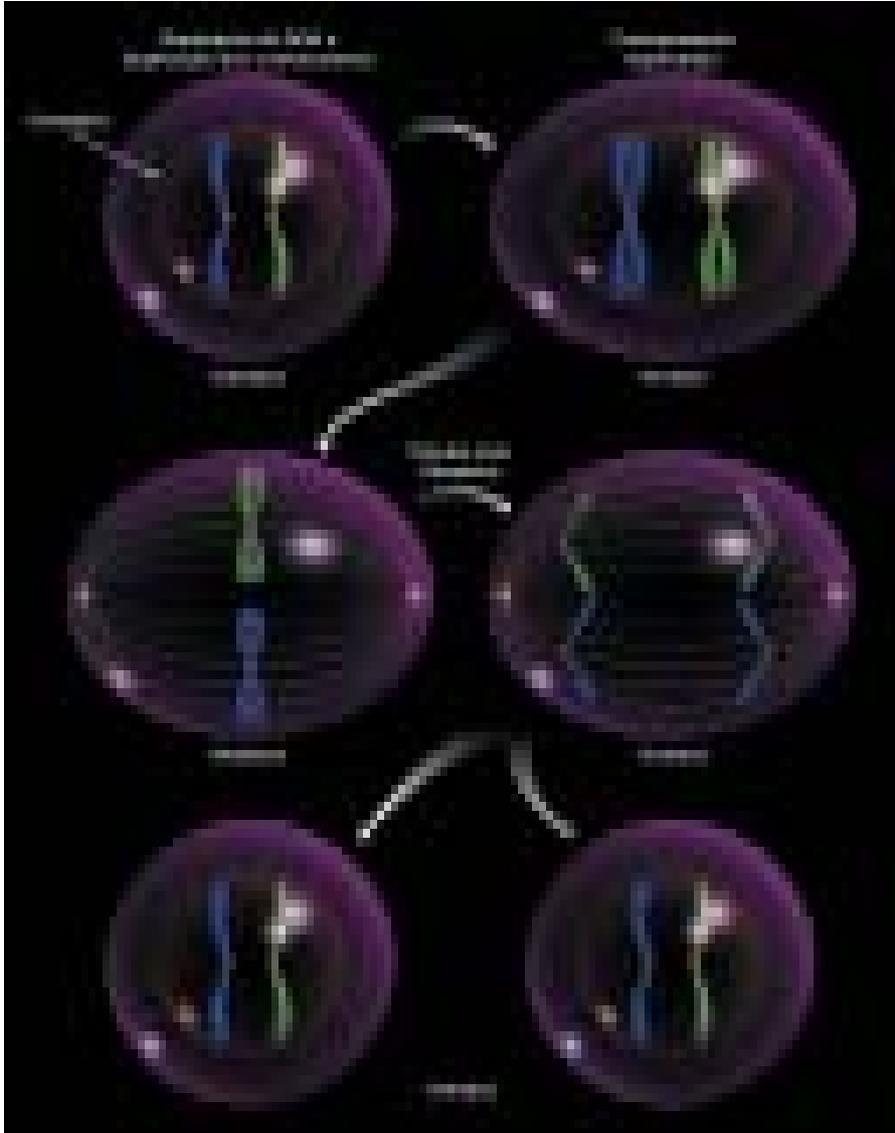
Flemming (1879) introduziu o termo mitose para as células em divisão, ao observar pela primeira vez estruturas filamentosas longitudinais que dividiam as células.

Strasburger (1884) usou os termos: prófase, metáfase, anáfase, para designar os diferentes estágios da divisão celular.

Waldeyer (1888) empregou o termo “cromossomos” para designar as estruturas filamentosas e coráveis, visíveis durante a mitose.

Mitose ou citocinese é o processo de divisão celular que tem como produto duas células geneticamente idênticas (células somáticas), caracterizando-se pela condensação cromossômica e pela evidenciação das cromátides-irmãs, onde cada célula duplica-se, através de uma sequência de eventos que, didaticamente, divide-se em 4 fases: Prófase, Metáfase, Anáfase e Telófase. A Figura 1.4 mostra que a

citocinese completou-se, dando como resultado duas novas células com dois cromossomos cada uma (Figura 1.4).



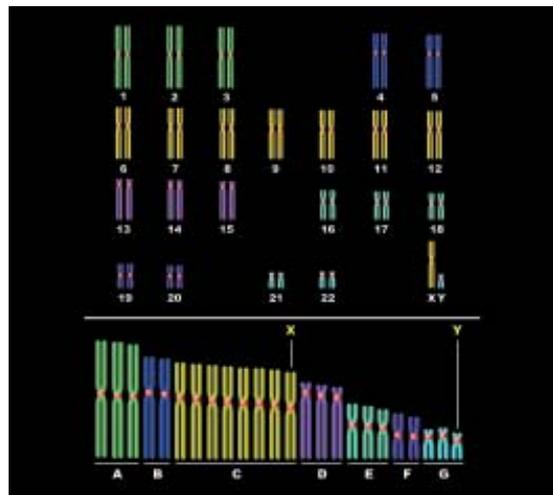
**Figura 1.4:** Mitose, onde observa-se durante a prófase a migração dos pares de centríolos para a periferia celular com uma condensação cromossômica, seguindo-se da migração no sentido equatorial dos cromossomos. Formação dos fusos com polimerização dos microtúbulos nos cinetocoros, seguindo-se do desaparecimento do envoltório nuclear e disposição paralela e equatorial dos cromossomos durante a metáfase, que é seguida pela anáfase, onde há separação das cromátides-irmãs e tração com migração dos cromossomos para a periferia celular, quando inicia-se a telófase, que é caracterizada por completar a citocinese, onde há evidência do envoltório nuclear e de duas células distintas.

Ao contarmos os cromossomos de uma pessoa, verificamos que em cada célula do corpo existem quarenta e seis (Figuras 1.5 a/b e 1.6). Ainda mais, constatamos também que esses 46 cromossomos estão distribuídos em 23 pares, dos quais 22 pares são de cromossomos iguais (cromossomos homólogos e autossomos) e um par sexual que é constituído, em indivíduos de sexo masculino por cromossomos diferentes (X e Y não homólogos), porém iguais na mulher (dois cromossomos X considerados homólogos e sexuais).

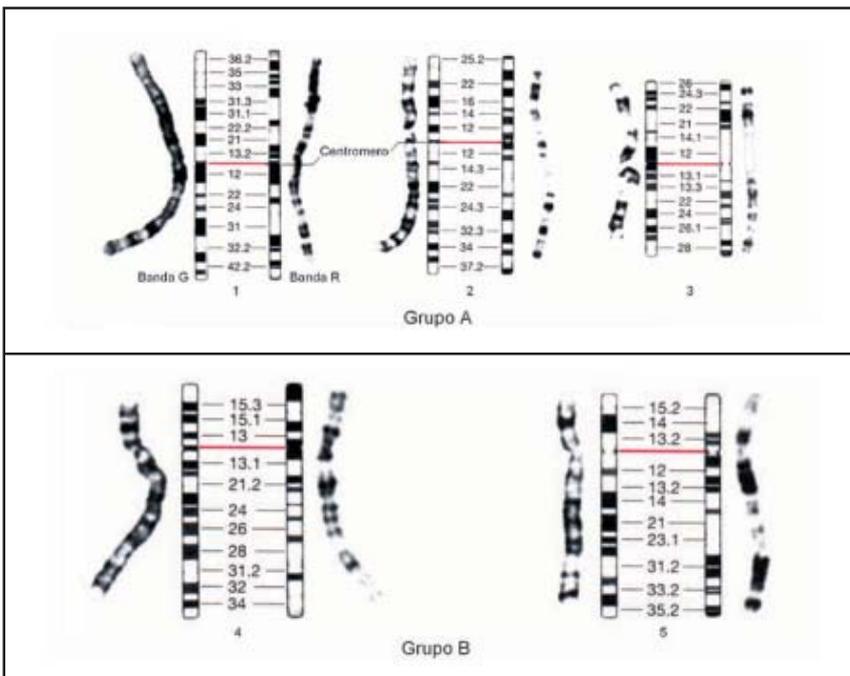
Começamos nossa vida como um ser unicelular, resultante da fusão de duas células reprodutoras; cada uma dessas células reprodutoras contribui, na espécie humana, com um conjunto de 23 cromossomos. Esse processo é cíclico, ou seja os fenômenos de cada etapa são condicionados por eventos prévios. Mitose é a divisão celular das células somáticas, pela qual duas células-filhas geneticamente idênticas são reproduzidas a partir de uma única célula-mãe. Os organismos multicelulares utilizam esse processo de divisão como mecanismo de crescimento, sendo o maior período do ciclo celular denominado de intérfase, o intervalo entre as divisões celulares. Durante esse estágio os cromossomos são distendidos, ocorrendo a replicação do DNA na fase S.



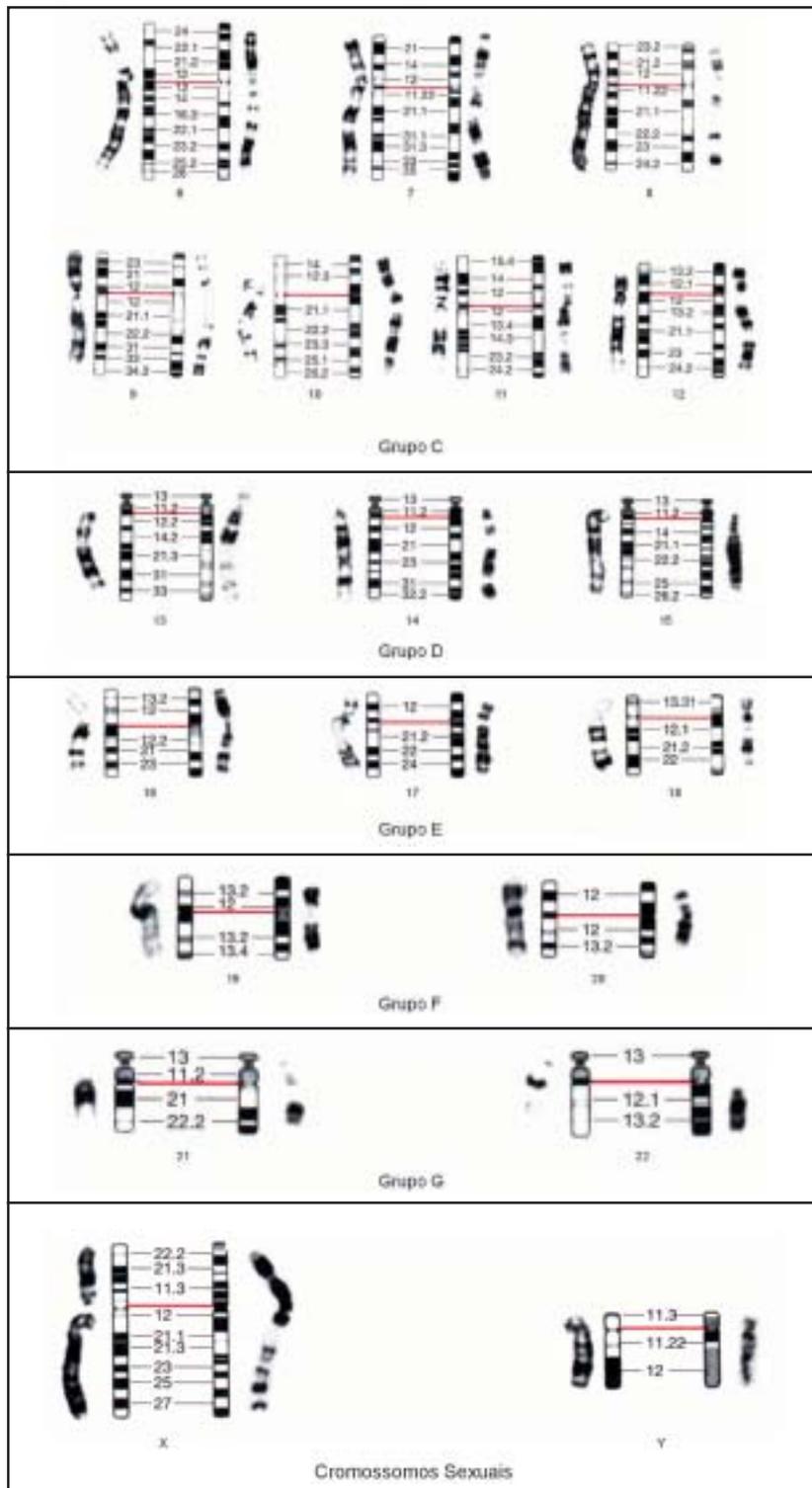
**Figura 1.5 (a):** Cariótipo humano: Microfotografia de Cromossomos Humanos.



**Figura 1.5 (b):** Montagem do cariótipo humano: Simulação gráfica.



**Figura 1.6:** Cariótipo humano: Cromossomos em metáfase com montagem da estrutura gráfica, segundo critério de Denever e utilização de bandamentos do tipo Banda G e Banda R.



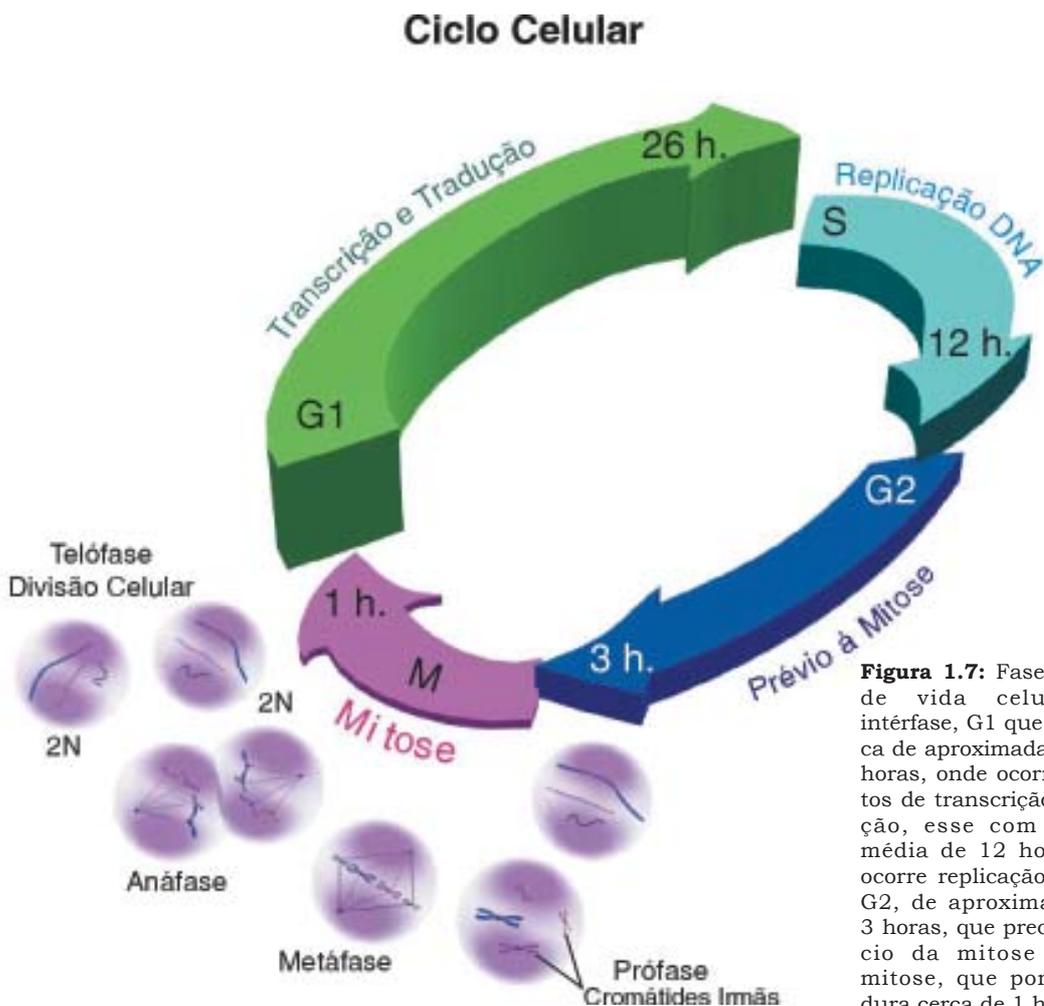
**CONTINUAÇÃO: Cariótipo humano:** Cromossomos em metáfase com montagem da estrutura gráfica, segundo critério de Denever e utilização de bandamentos do tipo Banda G e Banda R.

A célula-ovo, assim formada, sofre o processo da mitose para originar um novo ser. A mitose é observada durante toda a vida, desde o crescimento e o desenvolvimento até a velhice. Na puberdade uma célula com número duplo de cromossomos (célula diplóide, com número cromossômico  $2n$ ) fornece, no final do processo, quatro células reprodutoras, cada uma com  $n$  cromossomos (células haplóides).

Esses gametas com 23 cromossomos originam-se através de um processo especial chamado meiose (Figura 1.4), que ocorre unicamente nas gônadas (testículos nos homens e ovários nas mulheres).

Munidos desses fatos todos, podemos agora completar o nosso ciclo celular vital.

A mitose consiste na divisão celular e na divisão longitudinal dos cromossomos que a precede. Os cromossomos resultantes distribuem-se na mesma quantidade nas células filhas, portanto permanecendo constantes os cromossomos e o citoplasma; na mitose, são denominadas Cariocinese e Citocinese, respectivamente. Didaticamente, dividimos a mitose em: Prófase, Metáfase, Anáfase e Telófase. O período que separa duas divisões consecutivas é denominado Intérfase. Dizemos que uma célula está em intérfase quando ela não está se dividindo (Figura 1.7).



**Figura 1.7:** Fases do ciclo de vida celular: Na intérfase, G1 que dura cerca de aproximadamente 26 horas, onde ocorrem eventos de transcrição e tradução, esse com duração média de 12 horas onde ocorre replicação do DNA; G2, de aproximadamente 3 horas, que precede o início da mitose (M) e a mitose, que por sua vez dura cerca de 1 hora e precede a intérfase.

**Intérfase:**

Inicia-se com uma fase G1 (G=Gap) de duração variada conforme o tipo de célula, onde ocorre a síntese de proteínas necessárias para a divisão e para novas células. A seguir vem uma fase “S” onde ocorre a síntese de DNA e que dura aproximadamente 8 horas, onde todo o genoma se duplica. Depois vem a fase G2 com duração de 4 horas aproximadamente (*ver Capítulo 4- “Genética Molecular”*).

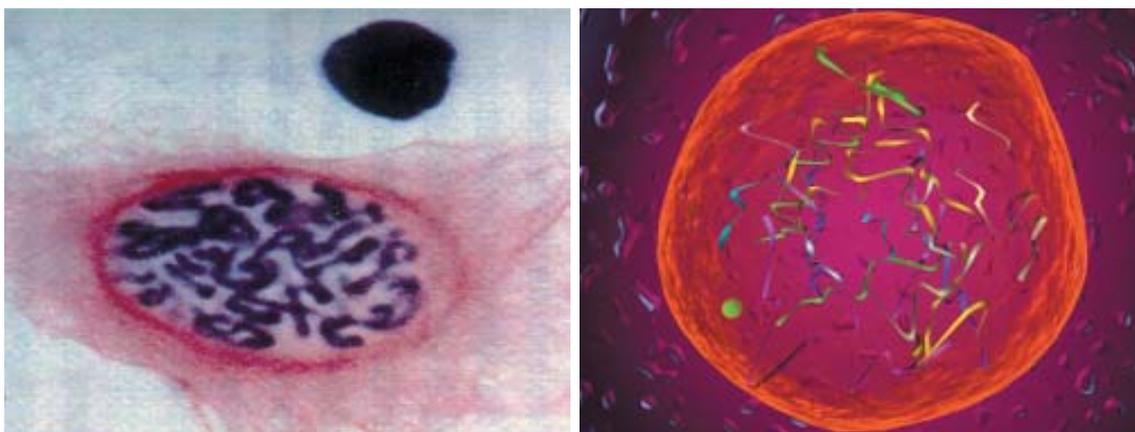
Terminando a intérfase a célula entra em mitose que dura aproximadamente 1 hora, dependendo do tipo de célula. As células que habitualmente não se dividem, como os neurônios, estão sempre em fase G0. Todas as fases do ciclo celular são reguladas por proteínas específicas, codificadas por numerosos genes (Figura 1.7).

Na intérfase os cromossomos são dificilmente visíveis ao microscópio, apresentando-se como longos filamentos pouco coráveis.

Como são longos e finos e se encontram enovelados, esses filamentos não dão a impressão de serem individualizados e o conjunto deles denomina-se de cromatina. No momento em que as células entram em mitose os cromossomos mostram-se como estruturas individuais, por estarem mais condensados. Assim, chamamos de cromatina a expressão interfásica dos cromossomos.

**Prófase:**

Durante a transição da intérfase para a prófase, os cromossomos se tornam visíveis como filamentos longos e finos. Cada cromossomo está preso a um sítio específico da carioteca e encontra-se formado por dois filamentos chamados cromátides irmãs unidas pelo mesmo centrômero, como resultado da síntese de DNA. No final da prófase os cromossomos se espiralizam ficando mais curtos e mais grossos (condensação cromossômica), a membrana nuclear desaparece e o fuso mitótico torna-se visível, como filamentos muito delgados que irradiam-se dos pólos celulares à partir dos centríolos (Figura 1.8).



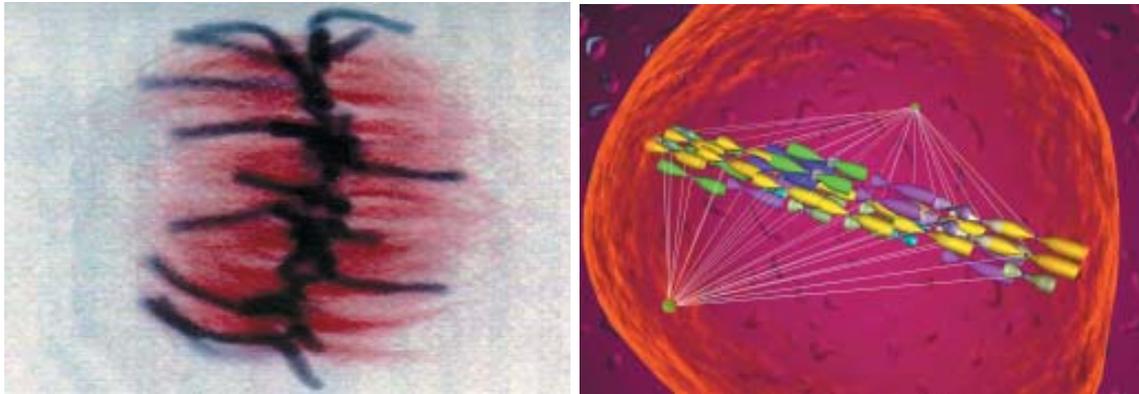
**Figura 1.8:** Prófase: Foto e esquema da migração dos centríolos para a periferia celular e condensação progressiva dos cromossomos, que tornam-se encurtados e espessos.

**Metáfase:**

Cada centrômero prende-se às duas fibras do fuso, chamadas de fibras cromossômicas, e os cromossomos são puxados para a região equatorial da célula.

O processo de condensação cromossômica atinge o grau máximo na metáfase sendo, portanto, a fase mais favorável para a observação dos cromossomos (análise do cariótipo) porque eles tornam-se mais visíveis ao microscópio.

Cada cromossomo metafásico consiste de duas cromátides irmãs unidas pelo mesmo centrômero. As extremidades de cada cromossomo são chamadas de telômeros e o ponto de união com as fibras do fuso chama-se cinetocoro. Cada cromossomo duplicado se dispõe no equador do fuso, lado a lado, sem pareamento dos homólogos (Figura 1.9).

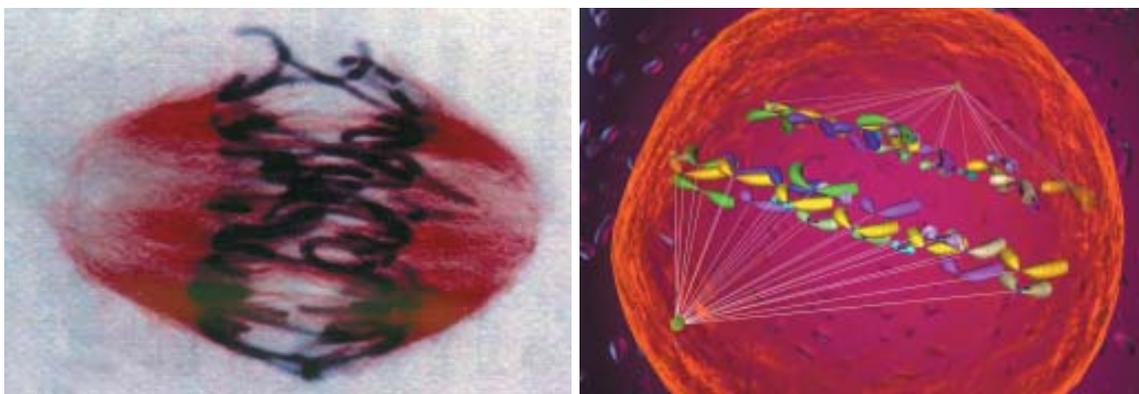


**Figura 1.9:** Metáfase: Foto e esquema dos cromossomos dispostos na região equatorial. É o melhor momento da visualização dos cromossomos e é adequado para o início da elaboração do cariótipo.

**Anáfase:**

O centrômero de cada cromossomo divide-se quando puxado pelas fibras cromossômicas e as duas cromátides migram para polos opostos (disjunção das cromátides).

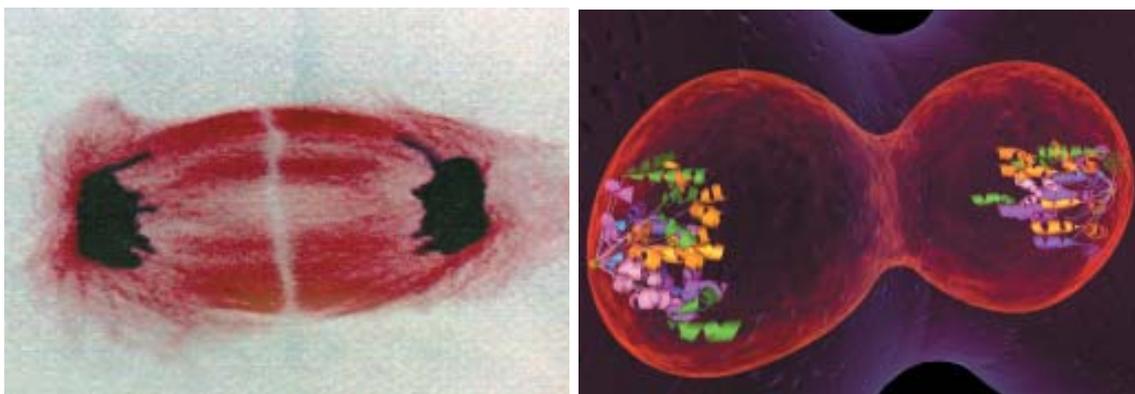
A ocorrência de uma “não-disjunção” num par de cromossomos na anáfase, vai provocar sérios distúrbios no futuro embrião, dando origem a duas células com: 45 e 47 cromossomos respectivamente. E quando a trissomia for no cromossomo n.º 21 origina de um indivíduo portador de síndrome de Down (Figura 1.10).



**Figura 1.10:** Anáfase: Foto e esquema da separação das cromátides irmãs.

**Telófase:**

Observa-se o aparecimento de uma constrição que acentua-se cada vez mais, desaparece o fuso, uma nova membrana nuclear começa a formar-se em torno de cada conjunto de cromossomos que ficam cada vez mais alongados e, portanto, menos visíveis e passam a constituir a cromatina. Reaparece o nucléolo. O citoplasma divide-se (citocinese) originando duas novas células, que iniciam uma nova intérfase (Figura 1.11).



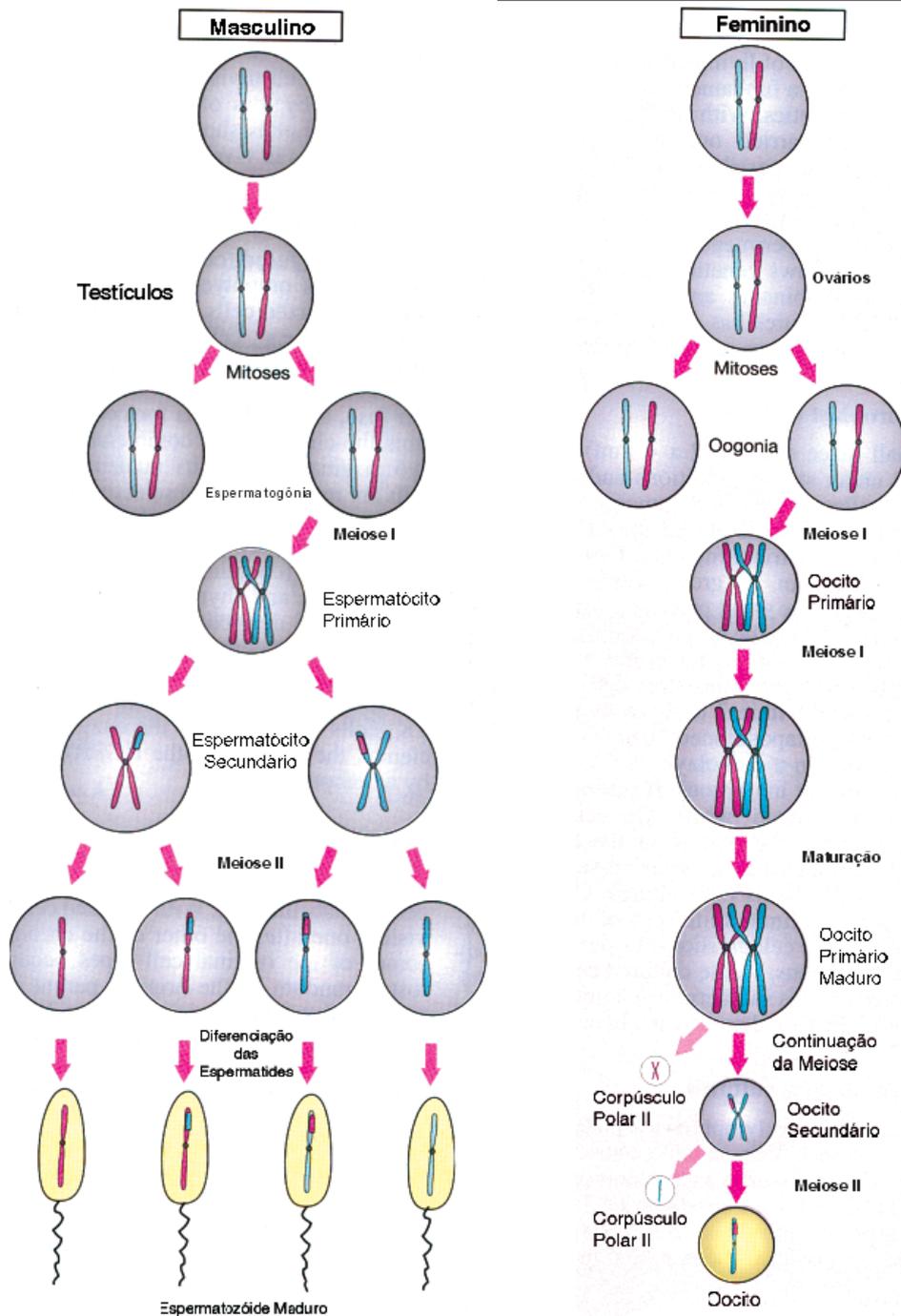
**Figura 1.11:** Telófase: Foto e esquema da reconstituição da membrana nuclear e do nucléolo.

## A DIVISÃO DAS CÉLULAS GERMINATIVAS: MEIOSE

Strasburger (1884): introduziu o termo meiose para este tipo de divisão celular, que precede e origina os gametas (células reprodutivas), ocorre portanto nas gônadas (ovários e testículos). As células que formam o corpo de um homem ou de uma mulher, tem cada uma 23 pares de cromossomos, sendo um de cada tipo. Se nos gametas o número de cromossomos fosse o mesmo das outras células do corpo, em cada geração esse número duplicaria. Isso não acontece graças ao processo da meiose, na qual há duas divisões celulares acompanhadas de uma septação longitudinal para uma divisão dos cromossomos, que as precede, originando gametas haplóides, isto é, contém só um cromossomo de cada tipo ( $n$ ) enquanto que a célula somática contém dois cromossomos de cada tipo ( $2n$ ). Além da reprodução numérica, observa-se, na meiose, atração, pareamento, troca de partes e separação posterior dos cromossomos homólogos. As divisões meióticas são designadas por divisão I e II, sendo a intérfase entre elas muito curta ou inexistente (Figuras 1.4 e 1.12).

A meiose difere da mitose nos seguintes pontos:

1. A primeira parte separa cromossomos homólogos, e a segunda, cromátides-irmãs;
2. Ocorre uma divisão de cromossomos e duas de citoplasma;
3. Há pareamento de cromossomos homólogos;
4. Resulta em 4 células filhas por cada vez, que são haplóides;
5. O número de cromossomos de cada uma das 4 células é igual à metade do número de cromossomos da célula original (ocorre redução do número de cromossomos – na meiose 1);
6. Apresenta a troca de genes entre os homólogos (permutação);
7. Ocorre somente quando o organismo está sexualmente maduro.



**Figura 1.12:** Divisão das células germinativas - Fases da Meiose: A partir da prófase I ( $2n$ ), há a formação de 4 células  $n$  na telófase II, que serão os gametas masculino ou feminino.

**Importância da Meiose:**

- (a) Reduzir o número diplóide ( $2n$ ) de cromossomos, estabelecido pela fecundação, a um número haplóide ( $n$ ) nos gametas, mantendo constante o número de cromossomos da espécie;
- (b) Permitir através do **crossing-over**, maior número de recombinações gênicas, aumentando a variabilidade de tipos de gametas.

Compreende duas divisões celulares, meiose I e II, para uma divisão dos cromossomos. Na meiose I ocorrem dois acontecimentos genéticos importantes: recombinação genética através da permutação e a redução do número de cromossomos pela metade (haplóide).

***Intérfase:***

Os cromossomos se apresentam como estruturas alongadas e desespiralizadas (cromatina).

***Prófase I:***

Corresponde ao início da meiose, onde ocorre o início da espiralização dos cromossomos e que, ao se tornarem observáveis, já estarão duplicados em duas cromátides unidas pelo mesmo centrômero, apresentando regiões alternadamente finas e grossas chamadas de cromômeros. A seguir ocorre o pareamento dos homólogos formando os bivalentes, possibilitando, assim, uma troca de genes entre cromátides homólogas (**permutação**) – momento de muita importância na magnitude da variabilidade de expressão gênica, repercutindo nos fenótipos.

***Metáfase I:***

Os bivalentes começam a organizar-se na região equatorial da célula, presos pelo centrômero às fibras cromossômicas do fuso, inteiramente ao acaso, produzindo várias combinações.

***Anáfase I:***

Ocorre a separação dos cromossomos chamada de disjunção dos homólogos, os quais migram para os pólos opostos da célula.

***Telófase I:***

Formam-se novas membranas nucleares, produzindo novas células com 23 cromossomos duplicados cada uma.

**- SEGUNDA FASE DA MEIOSE - MEIOSE II -**

Consiste na separação das cromátides (disjunção) e uma rápida divisão da célula original, em duas células-filhas com um cromossomo de cada par e, portanto, haplóide (momento importante na consideração das não-disjunções pré-zigóticas).

***Prófase II:***

Cada célula-filha inicia outra divisão.

***Metáfase II:***

Os cromossomos duplicados se dispõem independentemente na região equatorial da célula, presos pelo centrômero ao redor do fuso.

***Anáfase II:***

Os cromossomos são puxados pelas fibras cromossômicas para os pólos opostos das células e os centrômeros dividem-se ocorrendo a disjunção ou separação das cromátides.

**Telófase II:**

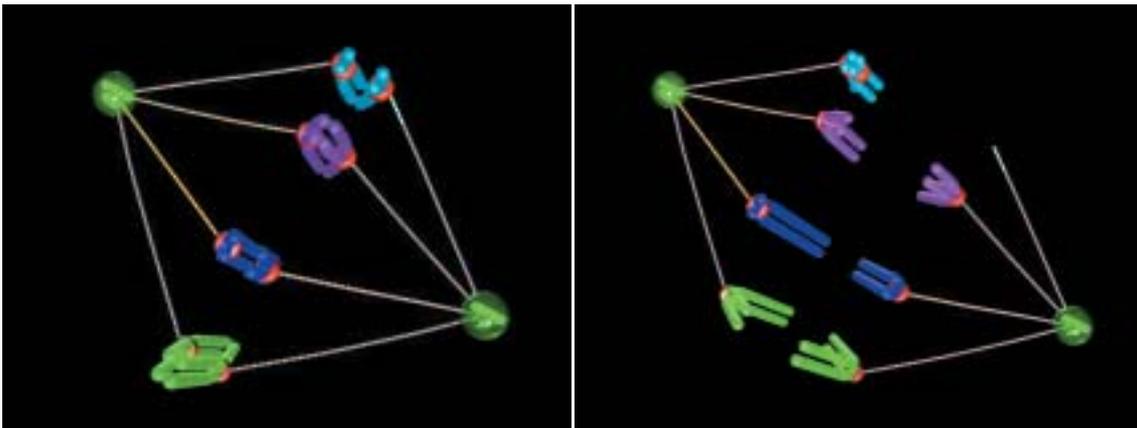
Os cromossomos descondensam-se, reconstruindo-se a membrana nuclear. Ocorre a citocinese e formam-se 4 células, cada uma com o número de cromossomos reduzido à metade.

Os cromossomos resultantes diferem geneticamente dos originais, por causa da recombinação que ocorre na prófase I, podendo existir regiões recombinantes e não-recombinantes. A distribuição dos cromossomos durante a meiose explica o fenômeno da separação independente das características, propostas por Mendel em seus trabalhos com ervilha de cheiro.

**A MEIOSE E A NÃO-DISJUNÇÃO**

Durante a meiose, não ocorrendo a separação de um determinado par de cromossomos homólogos, na anáfase I, ou de cromátides-irmãs na anáfase II, resultam gametas com dois cromossomos de um mesmo tipo e gametas com nenhum cromossomo desse tipo. Na primeira não-disjunção, origina-se um zigoto monossômico e na segunda, um tipo de zigoto trissômico.

Quando a não-disjunção ocorre na gametogênese de um dos pais do paciente, dizemos que ela é pré-zigótica; quando ocorre durante a gravidez, nas primeiras mitoses do zigoto, é chamada pós-zigótica (Figura 1.13).



**Figura 1.13:** Não disjunção mitótica, pós-zigótica. (Simulação Computadorizada).

As não-disjunções podem ser favorecidas pela idade avançada dos genitores, principalmente da mãe, ou por fatores ambientais a que ficou exposta a gestante (drogas, medicamentos, irradiações, etc.). Assim, por exemplo, um em cada 50 recém-nascidos, de mães com idade entre 45 e 49 anos, apresenta a não-disjunção mais frequente, caracterizada pela trissomia do cromossomo de n.º 21 (síndrome de Down).

O processo da meiose é basicamente o mesmo, no homem ou na mulher, no entanto como há uma diferença entre a gametogênese masculina e a feminina, o evento da não-disjunção ocorre mais frequentemente na meiose feminina.

**CROMATINA SEXUAL – SEXO NUCLEAR**

O dismorfismo sexual, em núcleos somáticos na intérfase, foi observado pela primeira vez por Barr e Bertram (1949) em células nervosas de gata: As

células femininas continham um corpúsculo heterocromático que não aparecia nas células masculinas. Posteriormente verificou-se que ocorria também nas células somáticas das mulheres, mas não em homens normais (Figura 1.14).

A cromatina sexual é também chamada de Corpúsculo de Barr em homenagem ao seu descobridor. É representada por um corpúsculo denso, ovóide e bem individualizado que aparece próximo à membrana nuclear, no núcleo de células femininas normais, constituindo-se em elemento importante na caracterização do sexo genético. No sexo feminino apenas um dos cromossomos X é ativo (Eucromático) e representa um elemento importante no metabolismo celular. O outro cromossomo X, apresenta-se condensado, inativo (Heterocromático), transformado na cromatina sexual.

O número de cromatinas sexuais, foi verificado corresponder ao número de cromossomos X, menos um; portanto na mulher normal, o número é 1 e no homem normal essa formação não existe ( $X - 1 = \text{zero}$ ).

Seu estudo é importante para verificar-se anomalias provocadas por alterações no número normal de cromossomos X, como nas síndromes de Turner ( $45,X$ , portanto o n.º de  $X - 1 = \text{zero}$ , conseqüentemente não há cromatina sexual) e Klinefelter ( $47,XXY$ , portanto o n.º de  $X - 1 = 1$ , concluindo-se que neste caso o sexo nuclear é igual a uma (1) cromatina sexual).

A inativação de um X explica porque a quantidade dos produtos dos genes localizados no X, é a mesma no homem e na mulher; embora o homem tenha um só X em suas células e a mulher tenha dois.



**Figura 1.14:**

Núcleo celular apresentando cromatina sexual positiva, apontada pela seta, caracterizando a presença da inativação do cromossomo X no indivíduo portador de cariótipo com dois cromossomos X ( $X-1 = \text{n.º de cromatina}$ )

A cromatina sexual assim chamada, é normalmente estudada em esfregaços da mucosa bucal, em células sedimentares da urina, em cortes histológicos, em cultura de tecidos, em pequenas biópsias da pele, no líquido amniótico, em bulbos pilosos, em leucócitos do sangue periférico. Sendo interpretada antigamente como regiões heterocromáticas dos dois cromossomos X das células femininas, que na intérfase somática apresentar-se-iam condensados e fortemente coráveis, isto é, heteropicnóticos. No entanto, foi demonstrado que nas células femininas na intérfase, apenas um cromossomo X é heteropicnótico, sendo que o outro é indistinto dos autossomos. Nas células

somáticas masculinas, só há um X e este é heterocromático e forma o Corpúsculo de Barr. Admitindo-se que o estado é inativo, concluímos que em ambos os sexos só existe um X em funcionamento nas células somáticas.

Às custas da investigação da cromatina sexual que teve-se a primeira indicação de que várias anomalias sexuais poderiam ser provocadas por alterações no número normal de cromossomos X, ao verificar-se a existência de homem com cromatina X e de mulheres sem esse corpúsculo. Seu estado é útil no diagnóstico de Aneuploidias sexuais, como nas síndromes de Klinefelter, Turner, em caso de mosaicismo, nas disgenesias gonadais e etc. O exame da cromatina sexual em células das mucosas ou de sedimento urinário deve preceder o estudo do cariótipo quando existir incerteza quanto ao sexo do paciente, ou em mulheres com atraso estatural, com amenorréia primária e em homens com azoospermia ou com oligospermia acentuada (*ver Capítulo 23- "Diferenciação Sexual Anormal. Estados Intersexuais"*).

A investigação da cromatina sexual ou do cromossomo X, em células presentes no líquido amniótico, tem sido indicada para avaliação de sexo cromossômico fetal e tem sido de grande valia nas determinantes dos riscos de manifestações das doenças de comprometimento físico e ou intelectual transmitidas pelo X (heranças ligadas ao sexo).

A formação da cromatina sexual ocorre no embrião feminino entre o 12° e 16° dias de vida, quando um dos cromossomos transforma-se no Corpúsculo de Barr, tornando-se não funcional.

## GAMETOGENESE HUMANA

A gametogênese é a origem dos gametas, que pode ser dividida em: espermatogênese ou origem dos gametas masculinos e ovogênese ou origem dos gametas femininos. Em qualquer caso inclui a meiose como uma de suas etapas. O processo da meiose é essencialmente o mesmo, no testículo ou no ovário.

O processo da gametogênese apresenta diferenças fundamentais entre o homem e a mulher (Tabela 1.1), portanto, qualquer erro que possa acontecer, produz consequências clínicas diferentes.

<b>Tabela 1.1: DIFERENÇAS ENTRE GAMETOGENESE MASCULINA E FEMININA</b>		
	<b>Masculina</b>	<b>Feminina</b>
<i>Início</i>	Puberdade	Vida Embrionária
<i>Duração</i>	60 a 65 dias	12 – 50 anos
<i>N.º de mitoses na formação do gameta</i>	30 a 500	20 a 30
<i>Produção de Gametas por meiose</i>	4 espermátides	1 óvulo e 3 corpúsculos polares
<i>Produção de gametas no adulto</i>	100 a 200 milhões por ejaculação	1 óvulo em cada ciclo menstrual

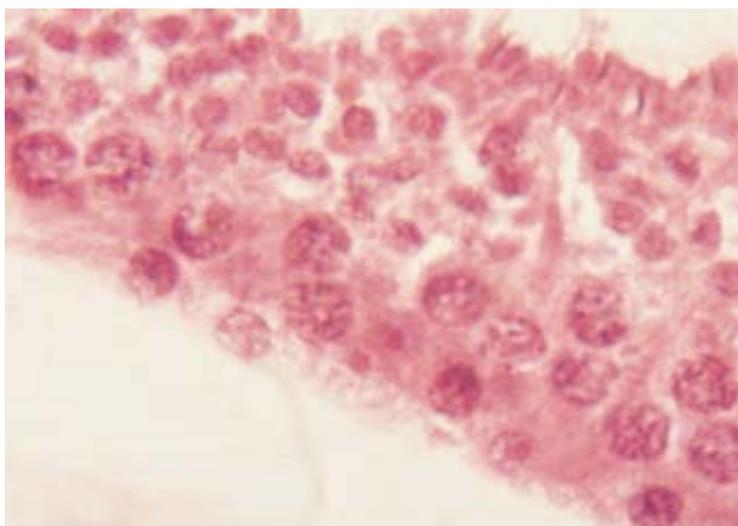
## ESPERMATOGÊNESE

Ocorre nos túbulos seminíferos dos testículos. Inicia-se ao redor dos 6 anos de vida quando as espermatogônias dividem-se em espermatócitos jovens, por mitose. Cada espermatócito jovem, cresce e diferencia-se em espermatócito primário. É nestes que ocorre a primeira divisão meiótica, a partir da puberdade, originando os espermatócitos secundários. Estes, após a segunda divisão meiótica, originam as espermatídes e estas diferenciam-se nos espermatozóides. O processo todo demora cerca de 60 dias.

Compreende 3 fases:

**1- Multiplicação:** O período de multiplicação das espermatogônias inicia-se mais ou menos aos 6 anos e prossegue por toda a vida. Um exame microscópico dos canais seminíferos revela, na camada mais profunda de suas paredes, células arredondadas, em constante multiplicação por mitose: as espermatogônias;

**2- Crescimento:** Inicia-se após os 6 anos, quando uma célula recém dividida cresce quase nada, originando os espermatócitos (Figura 1.15). À medida que se examinam camadas mais profundas da parede dos canais seminíferos, encontram-se células diferentes. Em certas zonas, as células já são crescidas;



**Figura 1.15:** Aspecto microscópico de biópsia gonadal; evidenciando-se maturação da gametogênese masculina com diferentes estágios de diferenciação das espermatogônias, espermatídes e espermatozóides.

**3- Maturação:** Inicia-se no começo da puberdade, em média aos 12 anos, quando o testículo desenvolve-se por mecanismo hormonal. Os espermatócitos dividem-se por meiose, dando células menores, que são chamadas espermatídes.

## ESPERMIOGÊNESE

As espermatídes, na camada seguinte, vão alongando-se para formar a cabeça e a cauda dos espermatozóides. Estes ficam presos, por certo tempo, na parede em que se formaram, mas acabam por ser expelidos ao longo dos túbulos seminíferos, pela pressão dos novos espermatozóides que surgem continuamente. Chegam assim ao epidídimo, canal maior que armazena os espermatozóides de todos os túbulos seminíferos. Em cada epidídimo, os espermatozóides são levados para o canal deferente, e acumulam-se em sua

parte terminal, que é uma ampola mais dilatada, chamada vesícula seminal e, com a ejaculação, passam pela próstata, onde recebe o líquido seminal, saindo através da uretra.

## **OVOGÊNESE**

Ocorre no interior dos ovários e boa parte do processo desenvolve-se antes do nascimento (durante a vida fetal). O ovário da menina recém-nascida já contém um estoque de ovócitos mais que suficiente para as necessidades da vida inteira. O desprendimento dos óvulos (ovulação) só começa, entretanto, na puberdade.

### **1. Multiplicação:**

Na mulher a multiplicação das ovogônias por mitose, realiza-se durante a fase embrionária. No ovário, cada ovócito fica envolvido por um conjunto de células que formam os chamados folículos primordiais. Cada ovogônia, situada no tecido cortical do ovário, é a célula central de um folículo em desenvolvimento. Ao redor do 3º mês de vida intra-uterina, as ovogônias dividem-se em ovócitos jovens;

### **2. Crescimento:**

Ocorre antes do nascimento, quando um ovócito jovem acumula reservas nutritivas no seu interior e aumenta bastante de tamanho, diferenciando-se em ovócito primário. Apenas um folículo cresce de cada vez para liberar o óvulo em cerca de duas semanas;

### **3. Maturação:**

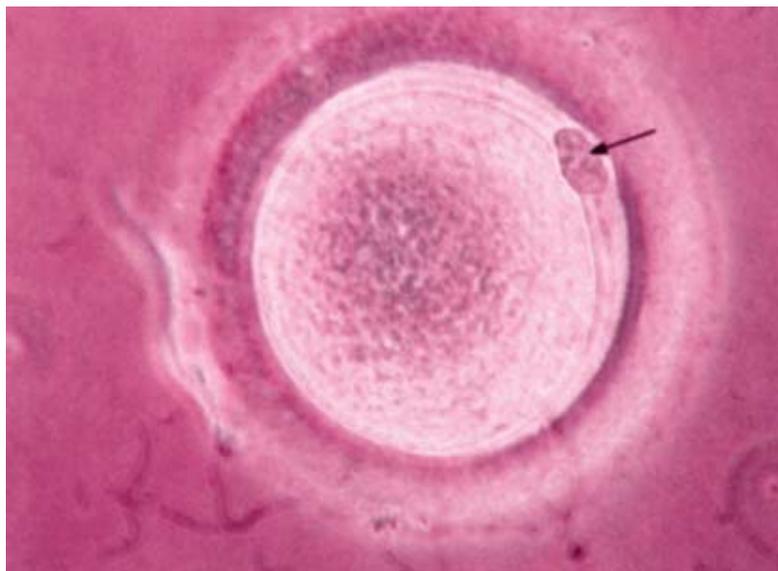
Inicia-se antes do nascimento através da meiose, porém só termina ao redor da puberdade para originar 1 óvulo fértil e 3 polócitos não férteis que degeneram. Muitos folículos regridem (atrofiam), sendo chamados de folículos atresicos e aos 12 anos cada ovário tem em média 4 mil folículos e destes apenas um número pequeno completará a maturação, libertando os óvulos (ovulação) por um mecanismo hormonal cíclico.

Um ovócito primário sofre a 1ª fase da meiose e através de uma divisão desigual do citoplasma origina 2 células de tamanhos diferentes: uma praticamente só com o núcleo, chamada de 1º corpúsculo polar ou polócito e outra que acumula quase todo o citoplasma da célula original, chamada de ovócito 2º (ou de segunda ordem). A segunda divisão meiótica inicia-se imediatamente, enquanto o ovócito secundário é liberado e desloca-se pelas trompas de Falópio e não se completa a não ser depois da fertilização que, usualmente, ocorre antes que o óvulo alcance o útero. Essa divisão é bastante desigual quanto à distribuição do citoplasma, formando: O óvulo maduro e o 2º corpúsculo polar. O primeiro corpúsculo polar pode também dividir-se, mas esses corpúsculos são incapazes de formar embriões viáveis, devido a pequena quantidade de reservas citoplasmáticas que possuem.

Assim, na mulher, algumas fases da meiose ocorrem antes do nascimento e na puberdade, uma das células formadas, mensalmente, prossegue da divisão que só completa em caso de haver fecundação. O tempo necessário para uma célula germinativa transformar-se em óvulo, pode ir de 12 até 50 anos de idade.

Da união do espermatozóide, com 23 cromossomos, com o óvulo, também haplóide, que normalmente ocorre nas trompas de Falópio, origina-se um zigoto, pela fusão dos dois pronúcleos, restabelecendo o número cromossômico diplóide da espécie (46 cromossomos). A seguir, iniciam-se as mitoses para dar origem ao novo ser (Figura 1.12).

Convém lembrar que nos mamíferos em geral, inclusive na espécie humana, a expulsão do 2º glóbulo polar somente ocorre após a fertilização da célula reprodutiva feminina (Figura 1.16).



**Figura 1.16:**  
Fertilização,  
corpúsculos  
polares.

### **PRINCIPAIS DIFERENÇAS ENTRE ESPERMATOGÊNESE E OVOGÊNESE, EM GERAL**

1. O período de multiplicação é mais curto na ovogênese do que na espermatogênese;
2. O crescimento é mais pronunciado na ovogênese do que na espermatogênese;
3. Na maturação da ovogênese forma-se apenas um óvulo a partir da célula que sofre meiose; na espermatogênese formam-se 4 células úteis.

Supondo que uma mulher seja fértil dos 12 aos 52 anos de idade, libertando um óvulo por mês, sem interrupção dos ciclos, formará durante a sua vida, aproximadamente, 500 óvulos. Existe uma desproporção espantosa entre o número de gametas masculinos e femininos se nos lembrarmos de que na espécie humana o líquido seminal fértil contém, em média, 200 a 350 milhões de espermatozoides.

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. BAK, A. L. J., Zeuthen, F. H. C., Crick.; Higher order structure of human mitotic chromosomes. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 74:1 595-1.599, 1977.
2. BELMONT, J. W.; Genetic control of X-inactivation and processes leading to X-inactivation Skewing. *Am J. Hum. Genet.* 1996; 58:1101-1108. *A concise, current review of the mechanism of X chromosome inactivation and its variations.*

3. BEREZNEY, R.; The nuclear matrix. A structural milieu for the intranuclear attachment and replication of eucaryotic DNA. *In*: Shweiger, H. G.; (ed.). *International Cell Biology*, p. 214. SpringerVerlag, New York, 1981.
4. BOLLING, D. R.; *et al.* Evaluation of dermal patterns in Down's syndrome by predictive discrimination: II. Composite score based on the combination of left and right pattern areas. *Clin. Genet.* 2:163-169, 1971.
5. BOUE, A., Gallano, P.; A colaborative study of the segregation of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnosis. *Prenat Diagn.* 1984; 4:45.
6. BOUEC, A., Gallano, P.; A collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnoses. *Prenat Diagn.* 1984; 4:45.
7. BRAWERMAN, G.; Eucaryotic messenger RNA. *Ann Rev. Biochem.* 43:621, 1974.
8. BUHLER, E. M., Buhler, U. K., Stadler, G. R., *et al.* Chromosome deletion and multiple cartilaginous exostoses. *Eur.J. Pediatr.* 133:163-166, 1980.
9. CALLAN, H. G.; Replication of DNA in eucaryotic chromosomes. *Birt. Med. Bull.* 29:192, 1973.
10. CARR, D. H.; Chromosome studies in abortouses and stillborn infantis. *Lancet* 2:603-606, 1963.
11. CARTER, C. O.; An introduction to medical genetics. *Pediatr.* 6:324-330, 1977.
12. CASPERSSON, N., Zech, L.; (eds) Chromosome Identification. Nobel Symposia on Medicine and Natural Sciences. New York, *Academic Press*, 1973.
13. CASPERSSON, T.; *et al.* identification of human chromosome by DNA binding fluorescent agents. *Chromosoma* 30:215-227, 1970.
14. CHAMBON P.; Split genes. *Sci. Am.* 244:60-71, 1981. RIGBY, P. W. J., Dieckmann, M., Rhodes C.; *et al.* The molecular genetics of human hemoglobin. *ann. Rev. Genet.* 14:145-178. 1980.
15. DARNELL, J., Lodish, H., Baltimore, D.; *Molecular Cell Biology*. Sci. Am. Books, New York, 1986.
16. DEGROUCHY, J., Turleau, C.; *Clinical Atlas of Human Chromosomes*, ed. 2. New York, John Wiley & Sons, 1984.
17. DIACUMAKUS, E. G.; Genetic engineering in mammalian Cells. *Sci. Amer.* 245:60, 1971.
18. EMANUEL BS .; Molecular cytogenetics: Toward dissection of the congous gene syndromes. *Am J. Genet.* 1988; 43:575.
19. GARDNER, R. J. M., Sutherland, G. r.; Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. New York: oxford University Press, 1989. *A useful book in dealing with conseling issues related to chromosome abnormalities; unfortunately written before the discovery of triplet repeat disorders, or of the use o FISH.*
20. HALL JG.; Genomic imprinting: rewieu and relevance to human diseases. *Am J. Hum. Genet.* 1990; 46:857.

21. HALL, J. G.; *et al.* The frequency and financial burden of genetic disease in a pediatric hospital. *Am. J. Med. Genet.* 1:417-436, 1978.
22. HAMERTON, J.; Human population cytogenetics: dilemmas and problems. *Am. J. Hum. Gen.* 28:107, 1976.
23. HARPER, P. S.; Genetics counseling in non-Mendelian disorders. In: Harper P. S.; ed. *Practical Genetic Counseling*, 2d ed. Bristol: Wright, 1984.
24. HARRIS, D. J., Hankins, L., Begleiter, M. L.; Reproductive risk of t(13q14q) carriers: Case report and review. *Am. J. Genet.* 3:175-181, 1979.
25. HARRIS, L. E.; *et al.* Congenital and acquired abnormalities observed in liveborn and stillborn neonates. *Mayo Clin. Proc.* 50:85-90, 1975.
26. HASSOLD, T. J.; Chromosome abnormalities in human reproductive wastage. *Trends Genet* 1986; 2:105-110. *A summary of the important role played by chromosome abnormalities in reproductive wastage.*
27. HASSOLD, T., Benham, F., Keppert M.; Cytogenetics and molecular analysis of sex chromosome monosomy. *Am H. Hum Genet.* 1988; 42:534.
28. HAWKEY, C. J., Smithies, A.; The Prader-Willi syndrome with a 15/15 translocation. *J. Med. Genet.* 13:152-156, 1976.
29. HOOK, E. B.; Exclusion of chromosomal mosaicism; Tables of 90% and 99% confidence limits and comments on use. *Am. J. Hum. Genet.* 29:94-97, 1977.
30. HSU LYF.; Prenatal diagnosis of chromosome anomalies. in: Milunski A, ed. *Genetics Disorders an the Fetus.* 2d ed. New York: Plenum Press. 1986; 115-183.
31. ISCN.; (1985): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature, Harnden, D. G., Klinger, H. P.; (eds) Published in collaboration with Cytogenet. *Cell Genet, Basel, Karger*, 1985.
32. JACOBS, P. A., Melville, M., Ratcliff, S.; A cytogenetic survey of 11,680 newborn infants. *Ann.Hum. Genet.* 37:359-367, 1974.
33. JACOBS, P. A.; Epidemiology of chromosome abnormalities in man. *Am. J. Epidermol.* 105:180, 1977.
34. JACOMBS, P. A.; The epidemiology of chromosome abnormalities in man. *Am. J. Epidemiol.* 1977; 105:180.
35. JUBERG RC.; Origin of chromosomal abnormalities: Evidence for delayed fertilization in meiotic nondisjunction. *Hum Genet.* 1983; 64:122.
36. KISHLER, K., Koch, R., Donnel, G. N.; Comparison of mental development in individuals with mosaic and trisomy 21 Down's syndrome. *Pediatrics.* 58:744-748, 1976.
37. LEDBETTER, D. H., Ballabio A.; Molecular bases cytogenetics of contiguous gene syndromes: Mechanisms and consequences of gene dosage imbalance. In: Scriver CR, Beaudet A. L, Sly W. S, Valle, D. Eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* 7th ed. New York: McGraw Hill, 1995; 811-839. *A comprehensive discussion of the molecular basis for, and diagnosis of, a number of disorders secondary to deletions and duplications resulting in alterations in gene dosage.*

38. LEDBETTER, D. H., Ricardi, V. M., Auhart, S. D.; *et al*. Deletions of chromosome 15 as cause of the Prader-Willi syndrome. *N. Engl. J. Med.* 304:325-329, 1981.
39. LYON, M.; X-Chromosome inactivation and the location and expression of X-linked genes. *Am J. Hum. Genet.* 1988; 29:891.
40. MAZIA, D.; The cell Cycle, *Sci. Amer.*, 230:55, 1974.
41. MCGHEE, J. D.; *et al* Orientation of the nucleosome within the higher order structure of chromatin. *Cell*. 22:87, 1980.
42. MIKLOS, G. L. G., John, B.; Heterochromatin and satellite DNA in man; Properties and prospects. *Am. J. Hum. Genet.* 31:264-280, 1979.
43. MILLER, P. M. L., Goodner, D. M., Park, T. S.; Cytogenetic variants in holoprosenphaly: Report of a case and review of the literature. *A. J. D. C.* 130:864-867, 1976.
44. MOHANDAS, T., Canning, N., Chu, W.; *et al* Marker chromosomes: Cytogenetic characterization dan implications for prenatal diagnosis. *Am. J. Med. Genet.* 1985: 20:361.
45. BELL, J. A., Pearn, J. H., Smith A.; Prenatal cytogenetic diagnosis, amniotic cell culture vs chorionic villus sampling. *Med J Aust.* 1987; 146:24.
46. MOORHEAD, P. S.; *et al*. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell. Res.* 20:613-616, 1960
47. NAGAKOME, Y., Limula, K., Tangiuchi, K.; Points of exchange in a human number 5 ring chromosome. *Cytogenet Cell Genet.* 1973; 12:35.
48. NOWELL, P. C., Hungerford, D. A.: A minute chromosome in human chronic granulocytic leukaemia. *Science* 132:1497-1498, 1960.
49. PATAU, K.; *et al*. Multiple congenital anomalies caused by an extra chromosome. *Lancet* 1:790-793, 1960.
50. PEARSON, P. L., Bobrow, M., Vosa, C. G.; Technique for indentifying Y chromosomes in human interphase nuclei. *Nature* 226:78. 1970.
51. SAPIENZA C., Hall, J. G.; Genetic imprinting in human disease. In: Scriver C. R., Beaudet A. L., Sly, W. S., Valle, D., eds. *The metabolic and molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995: 437-458. *An extensive discussion of imprinting in humans and mice, and a wide-ranging discussion of the potential implications of this phenomenon in human disease.*
52. SCHWEIGER, H. G.; (ED.). *International Cell Biology*. Springer-Verlag, New York, 1981.
53. SHMIDT, W., Nielsen, J., Eds.; *Human Behaviour and genetics*. Amsterdam, Elsevier, 1981.
54. TAYLOR, E. F., Marten-DeLeon, P. A.; Familial silver staining patterns of human nucleolar organizer regions. *Am. J. Hum. Genet.* 33:67-76, 1981.
55. THOMPSON, J. S., Thompson, M. W.; The molecular structure and function of chromosomes ad genes. In: Thompson J. S., Thompson, M. W.; eds. *Genetics in Medicine*, 4th ed. Philidelphia: Saunders,. 1986; 27-43.

56. TJIO, J. H., Levan, A.; The chromosome number in man. *Hereditas* 42:1, 1956.
57. TYLER-SMITH, C. Wilard, H. F.; Mammalian chromosome structure. *Curr Opin Genet Devel* 1993; 3:390-397. *A current review of functionally important elements of chromosome structure.*
58. WARBURTON, D.; *et al* Chromosome abnormalities in spontaneous abortions. In Porter, I. A. and Hook, E. B. (eds): "Human and embryonic death", New York, Academic Press, 1980.
59. WATSON, J. D.; *Molecular biology of the gene*. Benjamin, New York, 1976.
60. WATSON, J. D., Tooze, j., Kurtz, D. T.; *Recombinant DNA; A Short Course*. New York, W. H., Freeman & Co., 1983.
61. YUNIS, J. J.; *Human Chromosome methodology*. New York, Academic Press, 1974.