

## DOMINÂNCIA Vs recessividade

O objetivo deste seminário será esclarecer os principais mecanismos envolvidos na produção de alelos dominantes e recessivos e como as mutações nesses alelos influenciarão na determinação do padrão de herança das doenças correspondentes.

### Mutações produtoras de alelos recessivos

#### 1. Mutação com perda de função:

Mutações com perda de função provocam a inativação, completa ou parcial, do alelo acometido, ou seja, o produto gênico não é expresso ou se expressará de maneira imperceptível. Este é o mecanismo fundamental na produção de alelos recessivos. Como a grande maioria das enzimas da via metabólica é exigida somente em pequenas quantidades, o alelo normal, em indivíduos heterozigotos, é suficiente para atingir o efeito desejado do produto gênico. A desordem só se manifestará caso tenhamos ambos alelos mutados e, conseqüentemente, níveis indetectáveis de atividade enzimática.

### Mutações produtoras de alelos dominantes

As desordens com padrão de herança autossômico dominante apresentam mecanismos mais complexos e em maior número. Vejamos alguns mecanismos pelos quais uma mutação pode levar a um alelo mutante dominante cujo fenótipo expressa-se em heterozigose.

#### 1. Mutação com ganho de função:

As mutações com ganho de função são o principal e mais bem conhecido mecanismo produtor de alelos dominantes. O ganho de função pode ocorrer pelo aumento da dosagem gênica ou atividade protéica e por alterações na expressão do RNAm.

##### 1.1 Dosagem gênica aumentada:

Este mecanismo envolve um excesso de produto gênico levando ao fenótipo da doença. O aumento da dosagem gênica está envolvido como a causa das características fenóticas associadas às trissomias autossômicas. Porém, ao contrário das alterações cromossômicas numéricas que apresentam excesso de todos os genes do cromossomo extra, as doenças autossômicas dominantes são monogênicas, portanto, envolvem a superexpressão de um único gene.

##### 1.2 Atividade protéica aumentada:

Mutações podem levar a proteínas com uma meia vida prolongada ou proteínas que perdem a atividade reguladora de seu inibidor constitutivo normal. Se uma mutação ocorre em uma parte do gene que codifica uma seqüência protéica atuante como o sítio de reconhecimento para degradação proteolítica, a proteólise não ocorrerá e a proteína permanecerá ativa. Muitas proteínas possuem domínios que permitem que sua atividade seja reversivelmente inibida.

##### 1.3 Expressão de RNAm alterada:

O RNAm ectópico ou temporariamente alterado expressa-se quando uma mutação ocorre afetando o tempo ou local da expressão gênica, e usualmente envolve uma parte regulatória do gene. Por exemplo: durante o desenvolvimento das células eritróides precursoras, há uma troca da produção de  $\gamma$ -globulina (constituente da hemoglobina fetal) para a produção de  $\delta$  e  $\beta$ -globulina (constituente da hemoglobina do adulto). Essa troca é fundamental para o aumento fisiológico da hemoglobina do adulto em detrimento da hemoglobina fetal sendo controlada, ao menos em parte, pela ligação de fatores de transcrição no promotor da  $\gamma$ -globulina. Mutações ponto na região

promotora impedem a essa troca normal resultando em **persistência hereditária de hemoglobina fetal**. Este exemplo caracteriza bem uma mutação de expressão temporal alterada, já que a troca das hemoglobinas ocorre num período do desenvolvimento pré-determinando.

## 2. Mutação com perda de função:

Para a maioria dos alelos mutantes, perda de função usualmente exibe um comportamento recessivo. Uma exceção ocorre quando a quantidade total do produto gênico é crucial na determinação do fenótipo; os 50% produzidos pelos indivíduos heterozigotos não são suficientes para o funcionamento normal (**Haploinsuficiência**). A hipercolesterolemia familiar é um distúrbio que caracteriza bem este tipo de fenômeno. Nestes indivíduos, a redução de 50% do número de receptores de LDL dobra o nível do colesterol sérico, aumentando muito o risco de infarto agudo do miocárdio. Indivíduos homozigotos para o gene mutante possuem um fenótipo ainda mais grave.

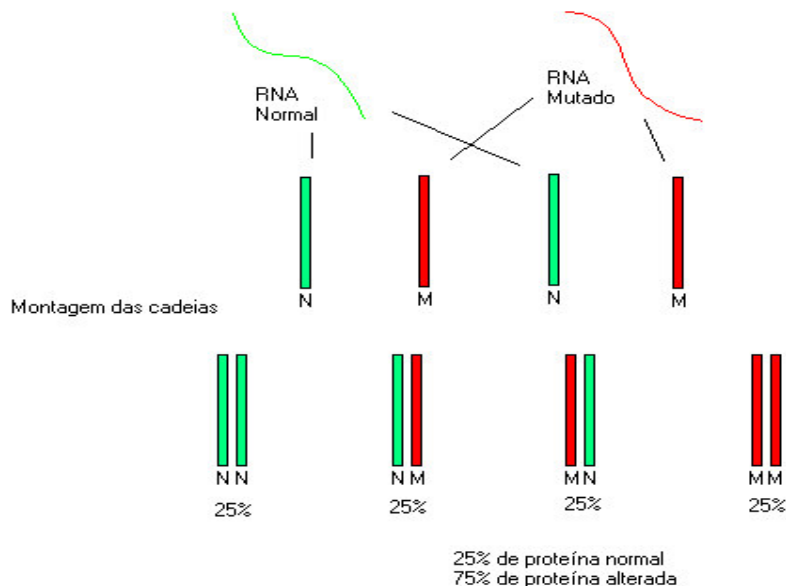
Outro exemplo em que a quantidade do produto gênico é importante são os genes produtores de proteínas degradadas em uma taxa constante. Um exemplo é o **inibidor da esterase C1 (C1NH)**, mutações neste gene causam o **edema angioneurotico**. Inibidor da esterase C1 é produzido em grandes quantidades e removido rapidamente da circulação numa taxa constante, independente da sua concentração. Portanto, embora heterozigotos produzam 50% da quantidade normal, eles têm somente 15-20% da quantidade normal na circulação, levando a manifestação clínica da desordem.

## 3. Mutação com nova função protéica:

Algumas mutações conferem nova função para o produto gênico. Por exemplo, uma desordem hemorrágica fatal foi encontrada como sendo causada por uma mutação missense no gene da  $\alpha$ 1-antitripsina, em que uma metionina é substituída por uma arginina na posição 358. O efeito desta mutação é a conversão da  $\alpha$ 1-antitripsina, normalmente um inibidor da elastase, em um inibidor da trombina. Tanto indivíduos heterozigotos quanto indivíduos homozigotos para essa mutação apresentam inibição da cascata da coagulação.

## 4. Mutação dominante negativa:

Em uma mutação tipo dominante negativa, o alelo mutante interfere na ação do alelo normal. Este fenômeno ocorre em muitas proteínas multiméricas (proteínas formadas por mais de uma cadeia polipeptídica). A subunidade mutante tem domínio de ligação com o substrato intacto mas atividade catalizadora alterada, afetando a função de todo o multímero. Por exemplo, se uma proteína é um dímero, um alelo mutante e um normal poderiam resultar em somente 25% de dímeros normais, com uma redução de 75% na atividade enzimática (nn, nm, mn, e mm).



### 5. Mutação causadora de alteração protéica tóxica:

Mutações podem causar alterações estruturais na proteína codificada rompendo com a sua função normal, levando a produtos tóxicos que envenenam a célula. Um exemplo disso é a **amiloidose hereditária** cuja mutação no gene da transtiretina produz resistência á proteólise, e portanto no aumento da estabilidade da proteína. A proteína sofre então multimerização e acumula-se dentro da célula, como fibrilas, ocasionando ruptura celular.

### Mutações recessivas com efeito dominante

Algumas mutações apresentam comportamento fenotípico peculiar. Apesar de produzirem um alelo recessivo para o alelo normal, essas mutações apresentam um padrão de herança dominante (50% de chance de transmitir a doença). O exemplo clássico desse modelo é o gene do **retinoblastoma (RB-1)**, cuja inativação pode levar ao desenvolvimento de um tumor ocular progressivo. Famílias podem mostrar um modo dominante de herança para essa doença, porém células heterozigotas para a mutação são completamente normais. O padrão dominante de herança familiar do retinoblastoma resulta através da transmissão de uma primeira mutação com uma segunda mutação somática ocorrendo no alelo normal de pelo menos uma célula da retina durante o período crítico do desenvolvimento. Esta é a chamada hipótese de dois eventos e ocorre em genes com altas taxas mutacionais.

