

# Anemia Falciforme

Felipe R. da Silva  
Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia



Embrapa

RSI

## Distúrbios Genéticos

- monogênicos (*Mendelianos*)
- cromossômicos
- complexos

Embrapa

Biologia Computacional: Anemia Falciforme, 17 Set, 2008

## Herança Mendeliana no Homem

- Referência clássica (12ª ed. 1998) de Victor A McKusick
- Versão *on-line*:
  - OMIM
  - ([www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM))

**On-line Mendelian Inheritance in Man**

Embrapa

Biologia Computacional: Anemia Falciforme, 17 Set, 2008

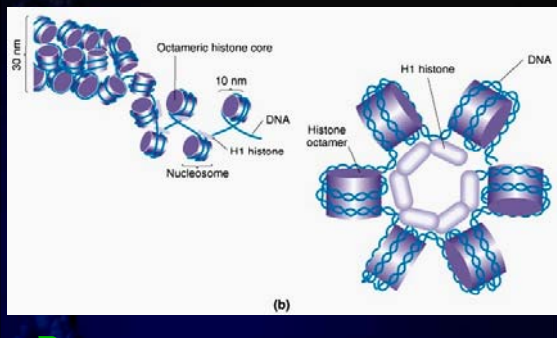
## Distúrbios Monogênicos

- Primariamente pediátricos
  - 10% após a puberdade
  - <1% após o período reprodutivo
- Individualmente raros
  - como um todo, significativos:
    - 1 em cada 300 pessoas apresenta distúrbio monogênico grave!

Embrapa

Biologia Computacional: Anemia Falciforme, 17 Set, 2008

## Estrutura do cromossomo



30 nm

10 nm

Octameric histone core

DNA

H1 histone

Nucleosoma

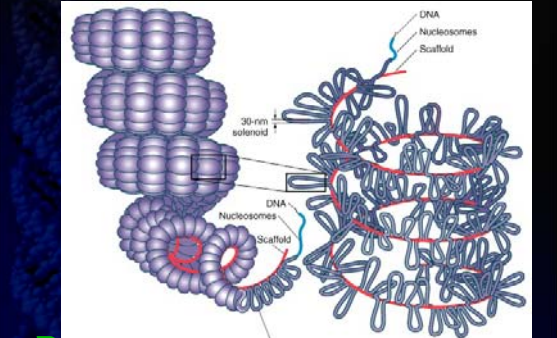
Histone octamer

(b)

Embrapa

Biologia Computacional: Anemia Falciforme, 17 Set, 2008

## Estrutura do cromossomo



DNA

Nucleosomas

Scaffold

30-nm solenoid

DNA

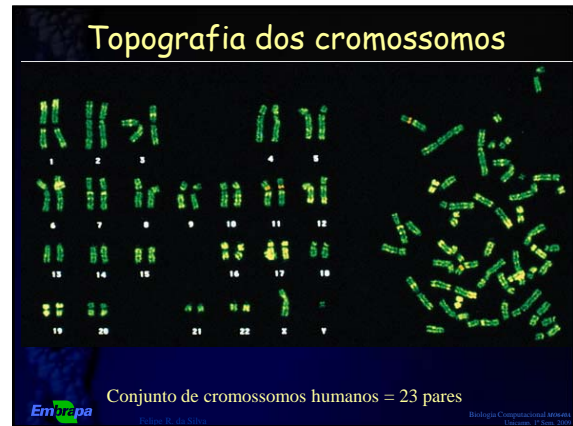
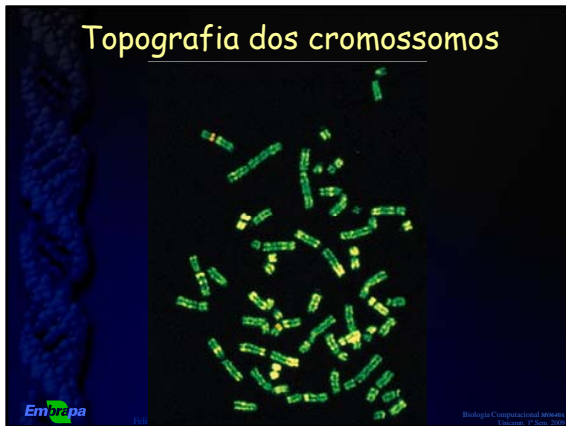
Nucleosomas

Scaffold

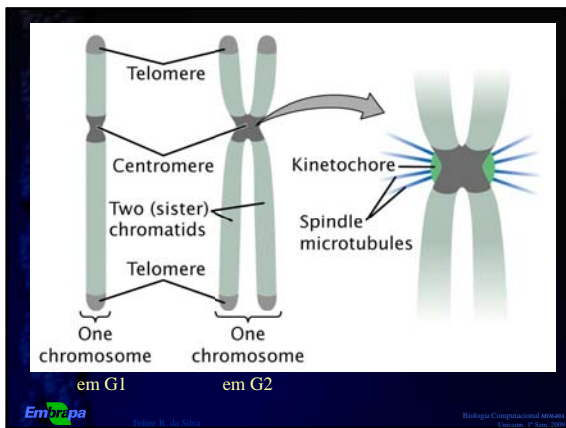
30-nm solenoid

Embrapa

Biologia Computacional: Anemia Falciforme, 17 Set, 2008



Conjunto de cromossomos humanos = 23 pares



### Mitose

- Forma de divisão celular pela qual uma **célula somática** eucariota se duplica.
- É reprodução **assexuada**.
- Divisão celular é a continuação da vida baseada na **reprodução das células**.

Embrapa  
Biologia Computacional INMENA  
Lisboa, 17 de Maio, 2009

### Mitose

têm o mesmo número de cromossomos que a original!

Célula Original → Células Filhas

Estágios do ciclo celular:  
M = mitose  
S = Síntese de DNA  
G = Gap (intervalo)

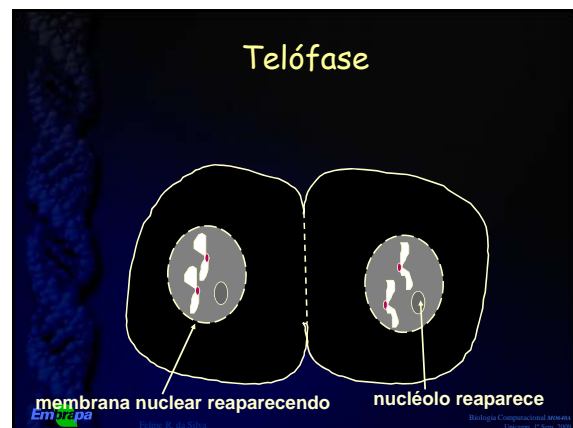
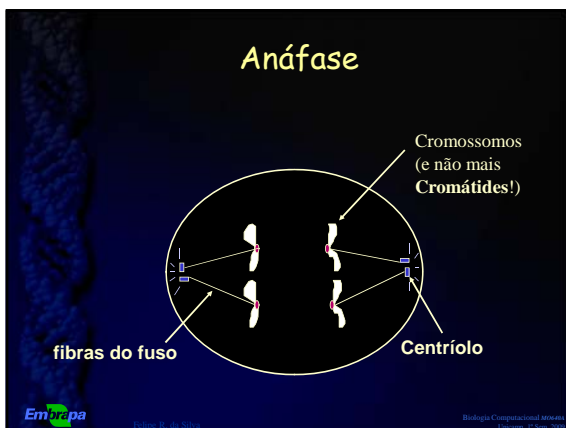
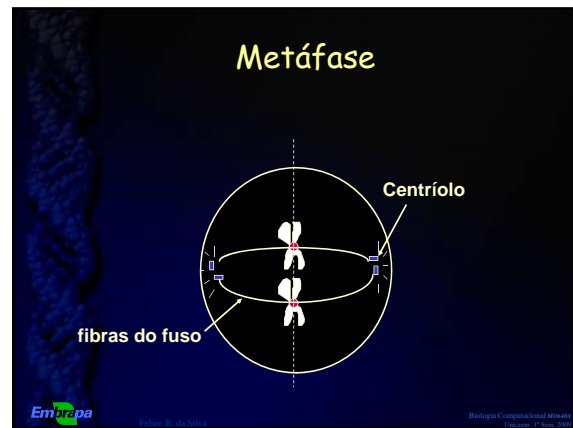
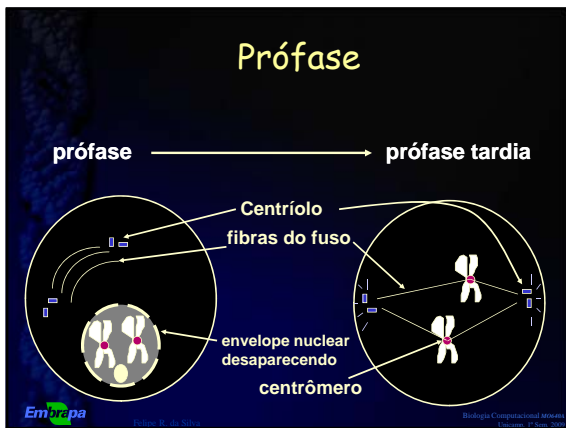
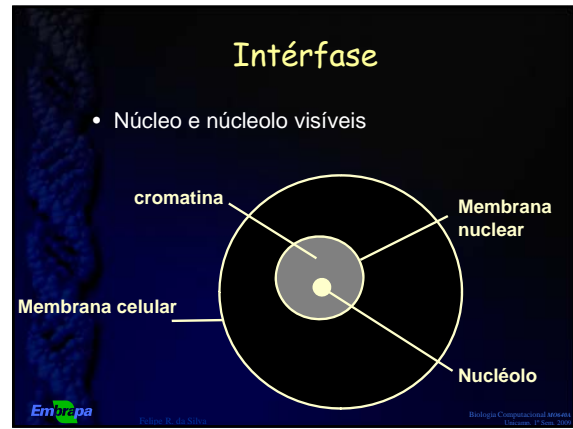
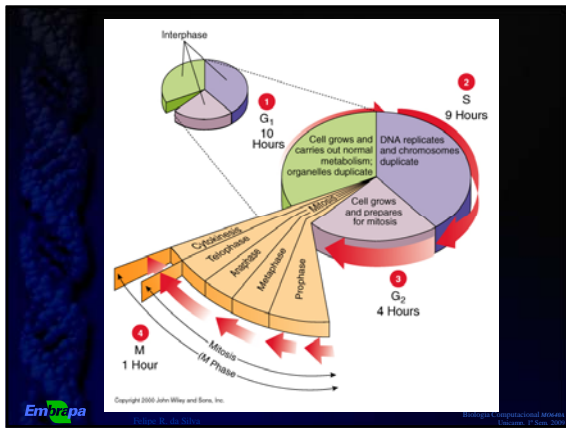
Embrapa  
Biologia Computacional INMENA  
Lisboa, 17 de Maio, 2009

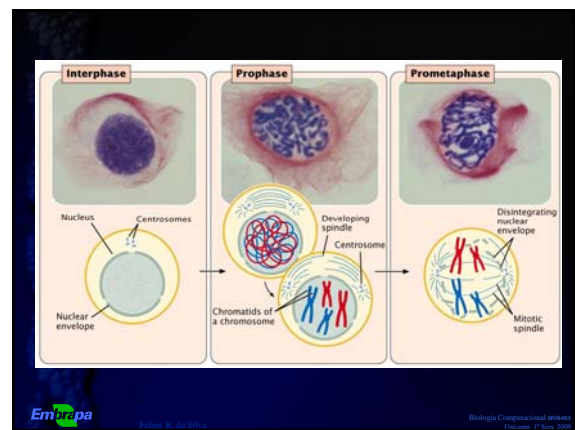
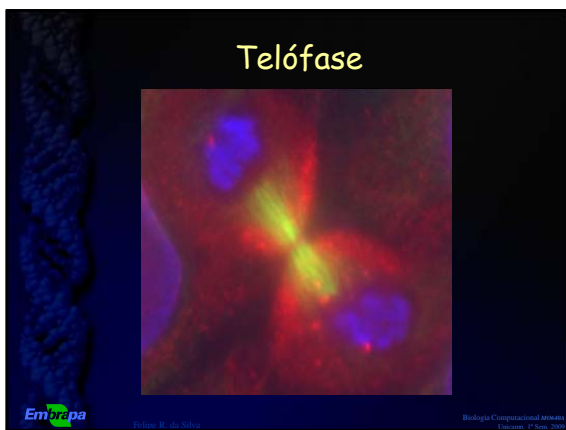
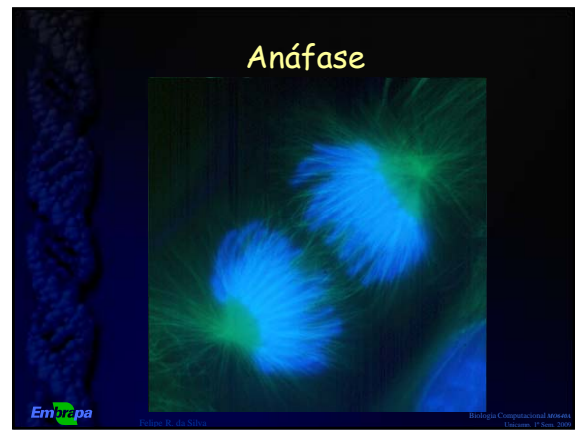
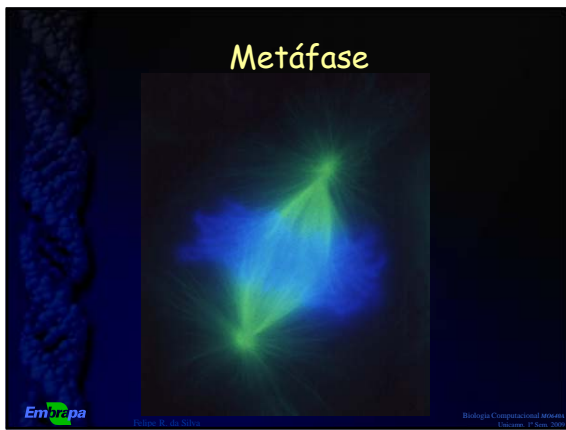
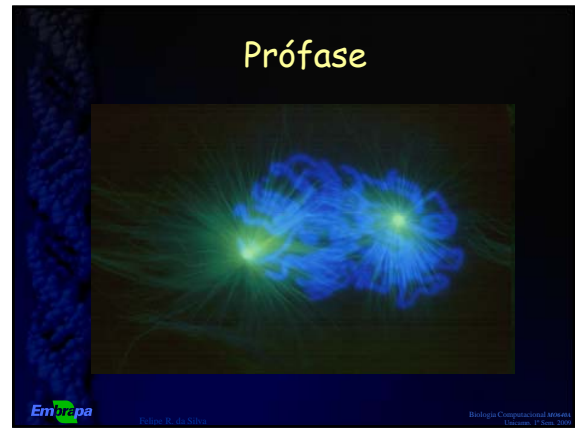
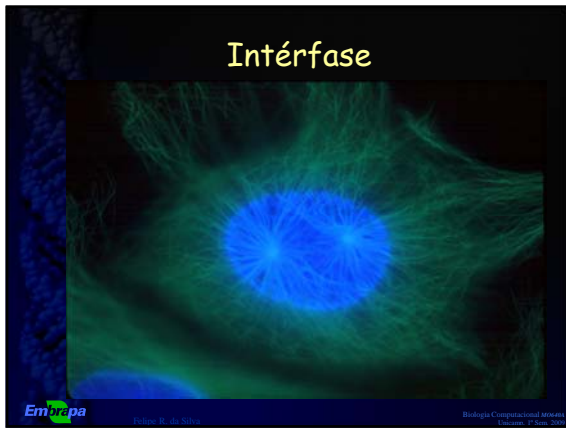
### Ciclo Celular

- Intérfase } Crescimento e replicação do DNA
- Prófase
- Metáfase
- Anáfase
- Telófase

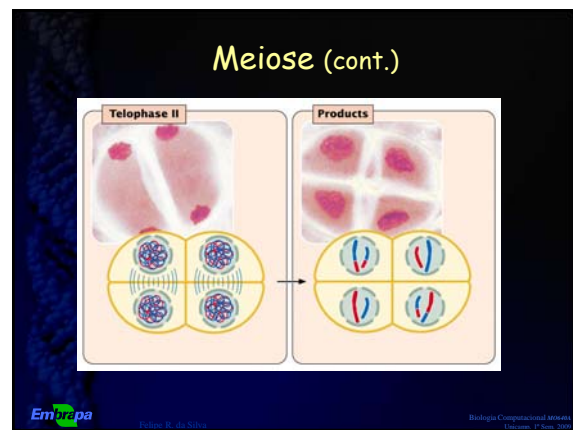
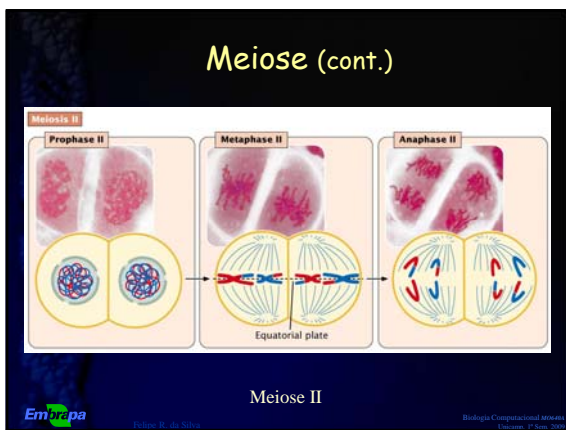
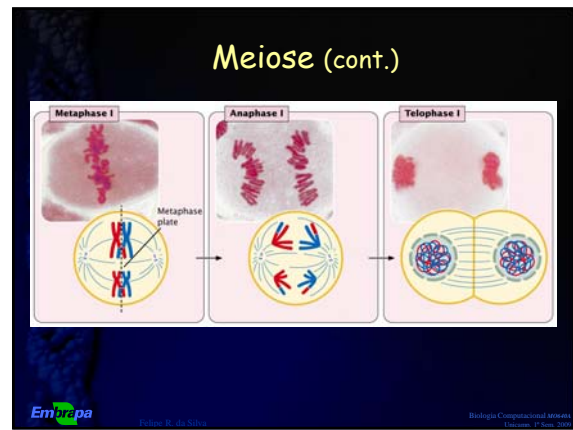
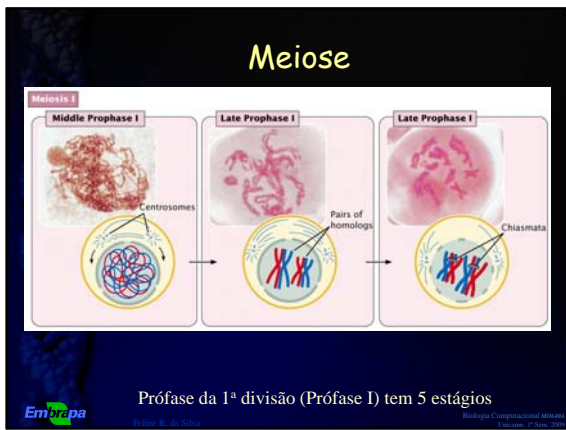
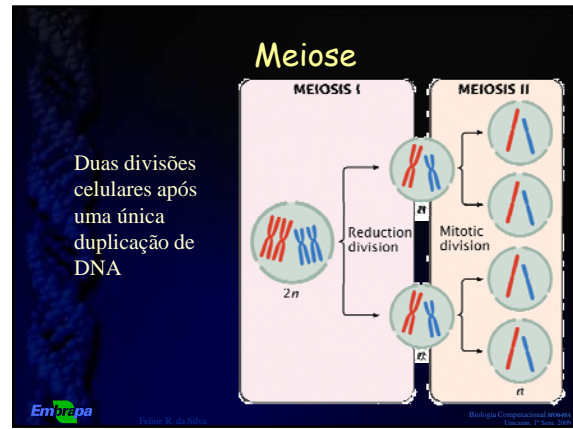
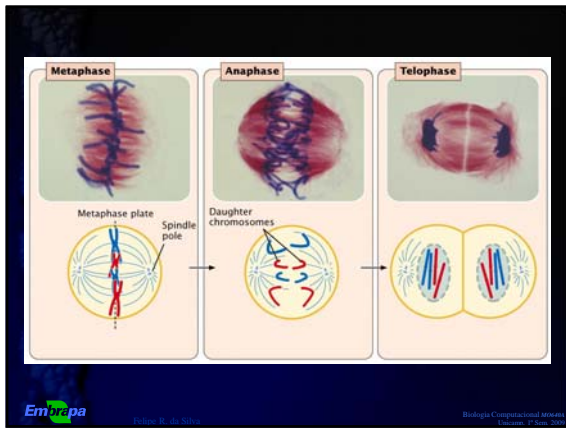
Mitose!

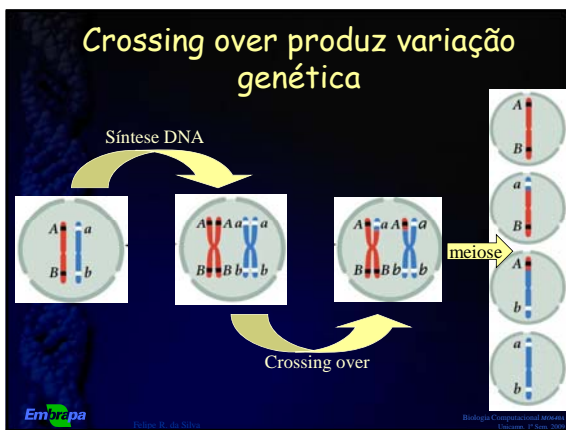
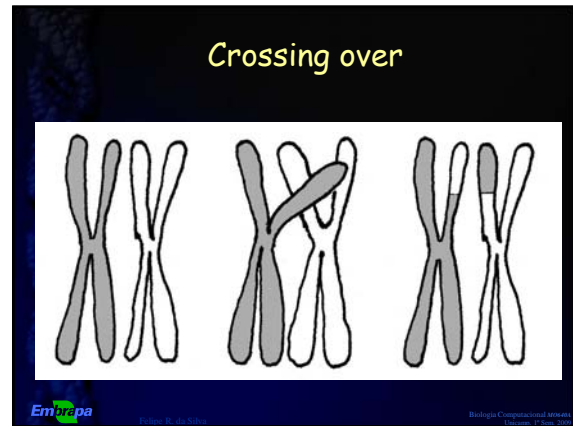
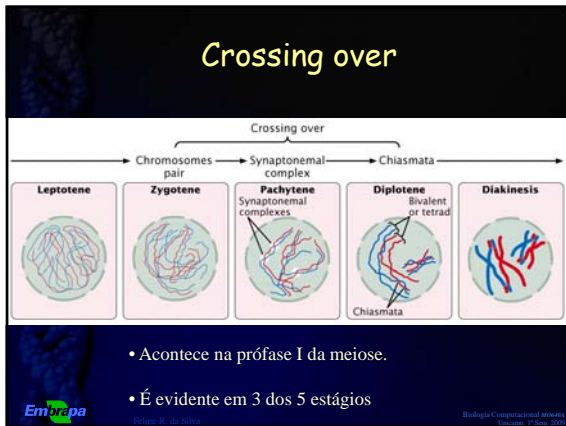
Embrapa  
Biologia Computacional INMENA  
Lisboa, 17 de Maio, 2009



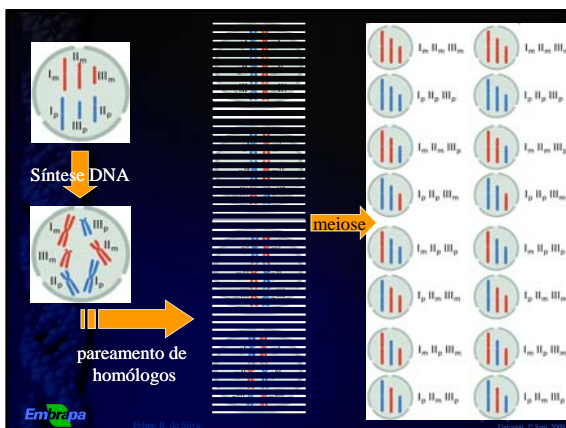






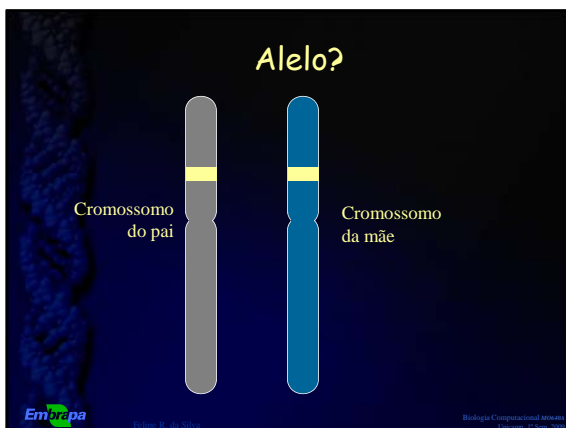
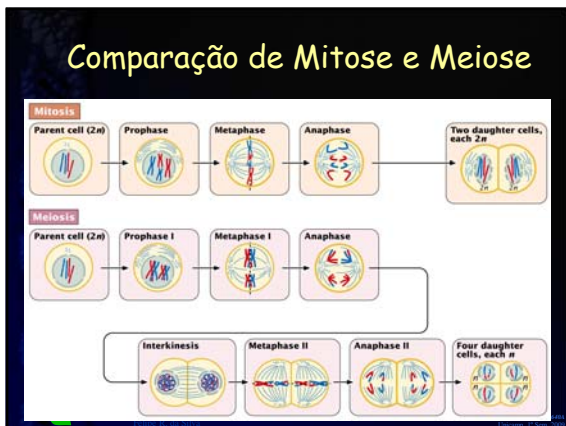


### Só o crossing over produz variação genética?



Neste exemplo específico, temos  $2^3$  combinações = 8 genótipos

No caso de humanos, são  $2^{23}$  combinações ~8,4 milhões!

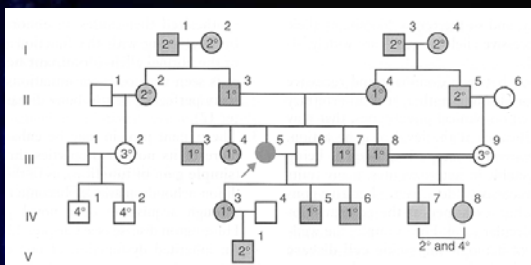


### Padrões de Distúrbios Monogênicos

	Dominante	Recessivo
Autossômico	Autossômico Dominante	Autossômico Recessivo
Ligado ao X	Dominante Ligado ao X	Recessivo Ligado ao X

*Embrapa* Palácio R. de Sá, Brasília, DF, 2004

## Heredograma

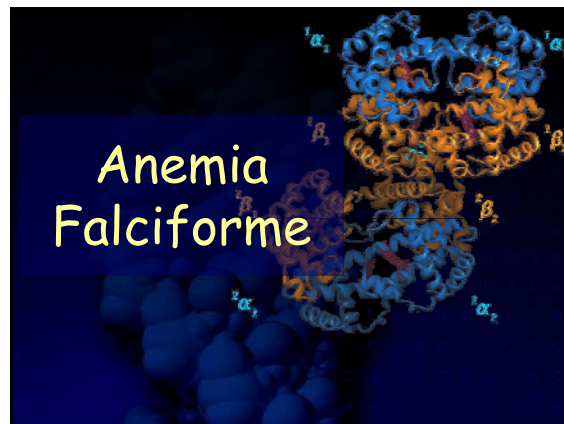


Embrapa

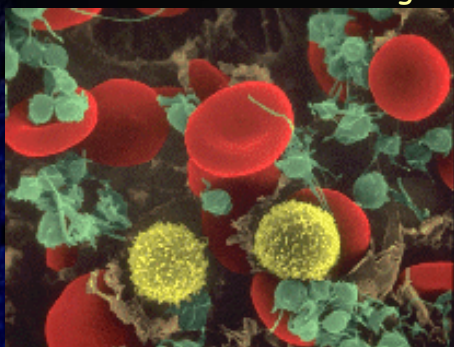
Palmeira, R. de Sá Silva

Biologia Computacional: Anemias  
Lisboa, 17 de Maio, 2009

## Anemia Falciforme



## Elementos celulares do sangue



Embrapa

Palmeira, R. de Sá Silva

Biologia Computacional: Anemias  
Lisboa, 17 de Maio, 2009

## Anemia Falciforme

- Doença conhecida há séculos
  - oeste África
- Sintomas
  - Anemia
  - Dor
    - Ossos
    - Juntas
    - Abdome



Embrapa

Palmeira, R. de Sá Silva

Biologia Computacional: Anemias  
Lisboa, 17 de Maio, 2009

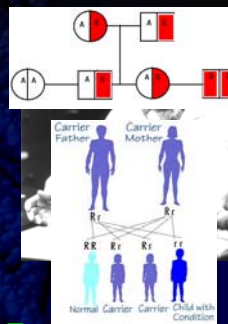


Embrapa

Palmeira, R. de Sá Silva

Biologia Computacional: Anemias  
Lisboa, 17 de Maio, 2009

## 1941: James Van Gundersen



Observando o **padrão de herança** conclui que a doença podia ser explicada como resultado da **homozigose** de um **alelo mutante**.

**1951:** com dados mais completos de famílias confirma a hipótese de que a anemia falciforme é herdada como um caráter **recessivo** Mendeliano simples.

Embrapa

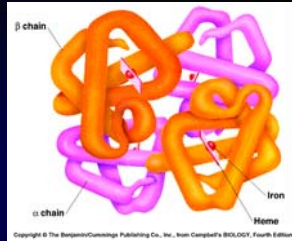
Palmeira, R. de Sá Silva

Biologia Computacional: Anemias  
Lisboa, 17 de Maio, 2009



## Hemoglobina

- Proteína formada por 4 cadeias peptídicas (tetrâmero)
  - 2 sub-unidades  $\alpha$
  - 2 sub-unidades  $\beta$
- Grupo Heme
  - Um em cada cadeia



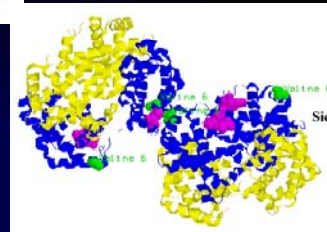
Embrapa

Palone R. de Silva

Biologia Computacional: Algoritmos Evolucionários, 17 de Set. 2009



Hemoglobina normal



Hemoglobina mutante

Embrapa

Palone R. de Silva

Biologia Computacional: Algoritmos Evolucionários, 17 de Set. 2009

## mRNA da Hemoglobina normal

```

ACAUUUGCUUCUGACACAACUGUGUUCACUAGCAACCCUCAAACAGACACCAUGGUGCACC
UGACUCCUGGGAGAAGUCUGCCGUUACUGCCUUGGGGCAAGGUGAACGUGGAUGAAG
UUGGUGGUGAGGCCUUGGGCAGGCUGUGGUCUACCCUUGGACCCAGAGGUUCUUUG
AGUCCUUUGGGGAUCUGCCACUCCUGAUUGGCUUUAUGGGCAACCCUAAAGGUGAAGGCUC
AUGGCAAGAAAGUGUCUGGUGCCUUAGUGAUGGCCUGGCUCACCCUGGACAACCCUAAAGG
GCACCUUUGCCACACUGAGUGAGCUCUGGACAAAGCUGCAGUGGACUCCUGAGAACU
UCAGGCUCUGGGCAACUGUGGUCUGUGUGUGGCCCAUCACUUUGGCAAGAAAUUCA
CCCCACAGUGCAGGCUGCCUUAUCAGAAAGUGGUGGUCUGUGGCUAAUGCCUUGGCC
ACAAGUAUCACUAAAGCUCGCUUUCUUGUCUCCAAUUUCUUAUAAAGGUUCCUUUGUCC
CUAAGUCCAACUACUAAACUGGGGGAUUUUAUGAAGGGCCUUGAGCAUCUGGAUUCUGCC
UAAUAAAAAAAACAUUUUUUUCAUUGC
    
```

Embrapa

Palone R. de Silva

Biologia Computacional: Algoritmos Evolucionários, 17 de Set. 2009

## mRNA da Hemoglobina falciforme

```

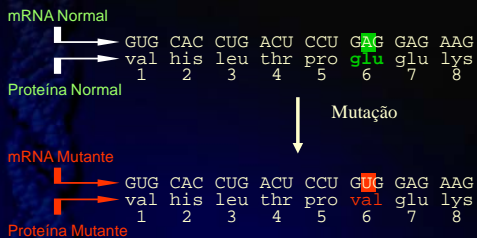
ACAUUUGCUUCUGACACAACUGUGUUCACUAGCAACCCUCAAACAGACACCAUGGUGCACC
UGACUCCUGGGAGAAGUCUGCCGUUACUGCCUUGGGGCAAGGUGAACGUGGAUGAAG
UUGGUGGUGAGGCCUUGGGCAGGCUGUGGUCUACCCUUGGACCCAGAGGUUCUUUG
AGUCCUUUGGGGAUCUGCCACUCCUGAUUGGCUUUAUGGGCAACCCUAAAGGUGAAGGCUC
AUGGCAAGAAAGUGUCUGGUGCCUUAGUGAUGGCCUGGCUCACCCUGGACAACCCUAAAGG
GCACCUUUGCCACACUGAGUGAGCUCUGGACAAAGCUGCAGUGGACUCCUGAGAACU
UCAGGCUCUGGGCAACUGUGGUCUGUGUGUGGCCAUCACUUUGGCAAGAAAUUCA
CCCCACAGUGCAGGCUGCCUUAUCAGAAAGUGGUGGUCUGUGGCUAAUGCCUUGGCC
ACAAGUAUCACUAAAGCUCGCUUUCUUGUCUCCAAUUUCUUAUAAAGGUUCCUUUGUCC
CUAAGUCCAACUACUAAACUGGGGGAUUUUAUGAAGGGCCUUGAGCAUCUGGAUUCUGCC
UAAUAAAAAAAACAUUUUUUUCAUUGC
    
```

Embrapa

Palone R. de Silva

Biologia Computacional: Algoritmos Evolucionários, 17 de Set. 2009

## HbS



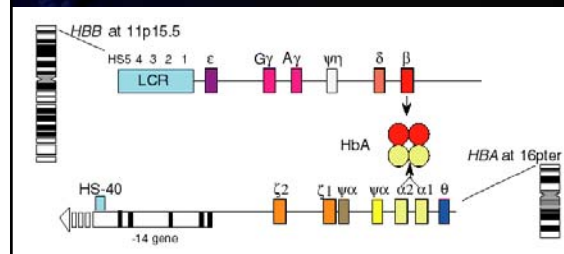
Glutamato (glu), (aa negativamente carregado) é substituído por valina (val) (que não tem carga)

Embrapa

Palone R. de Silva

Biologia Computacional: Algoritmos Evolucionários, 17 de Set. 2009

## Genes de globinas

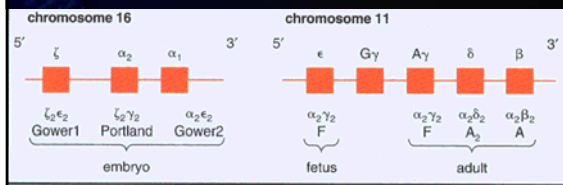


Embrapa

Palone R. de Silva

Biologia Computacional: Algoritmos Evolucionários, 17 de Set. 2009

## Síntese das globinas



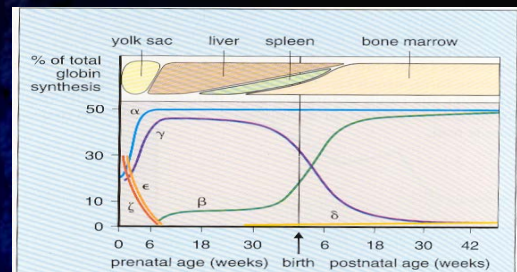
Embrapa

Felipe W. do Silva

Biologia Computacional 100444

Universidade Federal do Rio de Janeiro

## Síntese das globinas/idade



## Tipos de Hemoglobinas

- Adulto
  1. Hb A -  $2\alpha_2\beta_2$ ; 95%
  2. Hb A<sub>2</sub> -  $2\alpha_2\delta_2$ ; 3%
  3. Hb F -  $2\alpha_2\gamma_2$ ; 2%
- Feto
  1. Gowers 2 -  $2\alpha_2\epsilon$  chains
  2. Gowers 1 -  $4\epsilon$  chains

Embrapa

Felipe W. do Silva

Biologia Computacional 100444

Universidade Federal do Rio de Janeiro

## Adulto normal

1. Hb A -  $2\alpha_2\beta_2$ ; 95%
2. Hb A<sub>2</sub> -  $2\alpha_2\delta_2$ ; 3%
3. Hb F -  $2\alpha_2\gamma_2$ ; 2%

Embrapa

Felipe W. do Silva

Biologia Computacional 100444

Universidade Federal do Rio de Janeiro

## Links interessantes

- Uma animação muito bem feita explicando as causas moleculares da anemia falciforme:
  - <http://www.yourgenesyourhealth.org/sickle/cause.htm>
  - ou <http://www.yourgenesyourhealth.org/sickle/> para ver o material todo do site.
- Um site com tudo sobre estrutura de hemoglobina:
  - <http://www.sicklecellinfo.net/index.htm>

Embrapa

Felipe W. do Silva

Biologia Computacional 100444

Universidade Federal do Rio de Janeiro