

APLICAÇÃO DE MODELO DIDÁTICO SIMULANDO UMA ANÁLISE DE DNA PARA INVESTIGAÇÃO DA OCORRÊNCIA DA ANEMIA FALCIFORME EM UM GRUPO FAMILIAR

Mauro Osvaldo Medeiros¹
Sueli Maria Alves¹
Marcelo Teiji Kimura²

RESUMO: A Genética é uma área com forte interface com a Bioquímica, a Biologia Molecular, a Física, a Matemática e a Fisiologia. Todos estes campos do conhecimento são extremamente dinâmicos, requerendo um maior cuidado por parte dos professores para agilizar a compreensão dos alunos e ainda mantê-los motivados nos entendimentos de assuntos que podem influenciar nas tomadas de decisão em sua vida futura. Neste contexto, e por se tratar de uma doença hematológica e hereditária, esse trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de um modelo didático-pedagógico interdisciplinar para apresentar informações e caracterizar a ocorrência da mutação pontual no gene da cadeia beta-globina que influencia na deformação do fenótipo das hemácias, os quais mudam para forma de foice. Para tal, foi aplicada uma atividade que consistiu numa simulação prática de uma análise genética para identificação molecular relacionada a modificações sofridas por um grupo familiar fictício de ascendentes e descendentes em seu material genético, os quais poderiam ter recebido trinca de DNA que influencia na deformação do fenótipo da hemácia, a qual muda para forma de foice. Diante do exposto, ficou evidenciado que a anemia falciforme é uma doença hereditária monogênica autossômica recessiva, desencadeada pela mutação pontual no ácido desoxirribonucleico (DNA) do cromossomo 11, na cadeia beta da hemoglobina, onde a trinca de bases nitrogenadas do ácido glutâmico sofre alteração, fazendo com que o nucleotídeo seja substituído por uma valina. Esta alteração irá resultar na criação de hemoglobinas S, que irão alinhar-se em polímeros, alterando a morfologia das hemácias, deixando-as em forma de foice. Também foi possível reconhecer que o traço falciforme ou heterozigoto “Hb^AHb^S” é uma característica genética que não tem anormalidades físicas e que a sua identificação é de grande relevância, por estar intimamente relacionada ao risco de nascimento de crianças com a forma homozigota da doença “Hb^SHb^S”, tornando-se importante neste contexto o aconselhamento genético destes indivíduos, visando o esclarecimento e orientações quanto aos riscos na geração de filhos em que ambos os pais são portadores de traço falciforme. Também foi constatado que esse tipo de recurso didático contribuiu de forma significativa no processo de ensino e aprendizagem.

Palavras-chave: Ensino de Biologia; Mutação; Gene; Doença Falciforme; Traço falciforme; Aconselhamento Genético.

APPLICATION OF A TEACHING MODEL SIMULATING A DNA ANALYSIS TO INVESTIGATE THE OCCURRENCE OF SICKLE CELL ANEMIA IN A FAMILY GROUP

ABSTRACT: Genetics is an area with a strong interface with Biochemistry, Molecular Biology, Physics, Mathematics and Physiology. All these fields of knowledge are extremely dynamic, requiring greater care on the part of teachers to speed up students' understanding and also keep them motivated in understanding subjects that can influence decision-making in their future lives. In this context, and because it is a hematological and hereditary disease, this work aimed to develop an interdisciplinary didactic-pedagogical model to present information and characterize the occurrence of point mutation in the beta-globin chain gene that influences the deformation of the phenotype of red blood cells, which change to a sickle shape. To this end, an activity was applied that consisted of a practical simulation of a genetic analysis for molecular identification related to modifications suffered by a fictitious family group of ancestors and descendants in their genetic material, which could have received a DNA triplet that influences the deformation of the red blood cell phenotype, which changes to a sickle shape. In view of the above, it became clear that sickle cell anemia is an autosomal recessive monogenic hereditary disease, triggered by a point mutation in the deoxyribonucleic acid (DNA) of chromosome 11, in the beta chain of hemoglobin.

¹ Professor Associado do Dep. Biologia ICEN/CUR/UFMT: maurosvaldo@bol.com.br; sumalves@yahoo.com.br;

² Biólogo/UFMT/CUR/UFMT - Rondonópolis, MT., marcelokimura99@gmail.com

where the triplet of nitrogenous bases of glutamic acid undergoes alteration, causing the nucleotide to be replaced by a valine. This change will result in the creation of hemoglobin S, which will align themselves in polymers, altering the morphology of the red blood cells, leaving them in a sickle shape. It was also possible to recognize that the sickle cell trait or heterozygous “Hb^AHb^S” is a genetic characteristic that has no physical abnormalities and that its identification is of great relevance, as it is closely related to the risk of birth of children with the homozygous form of the disease “Hb^SHb^S”, making it important in this context to provide genetic counseling to these individuals, aiming to provide clarification and guidance regarding the risks in the generation of children in which both parents carry the sickle cell trait. It was also found that this type of teaching resource contributed significantly to the teaching and learning process.

Keywords: Biology Teaching; Mutation; Gene; Sickle Cell Disease; Sickle cell trait; Genetic Counseling.

INTRODUÇÃO

A Genética é uma área que tem interface com a Bioquímica, a Biologia Molecular, a Física, a Matemática e a Fisiologia. Todos estes campos do conhecimento são extremamente dinâmicos, requerendo um maior cuidado por parte dos professores para agilizar a compreensão dos alunos e ainda mantê-los motivados nos entendimentos de assuntos que podem influenciar nas tomadas de decisão em sua vida futura. Assim, utilizar de temas em genética promovendo um estudo interdisciplinar, envolvendo esses campos do conhecimento têm influência na sociedade, na educação científica e no dia-a-dia das pessoas. Assim, é sugerido nos Parâmetros Curriculares Nacionais do Ensino Médio (PCNEM), como propostas no ensino (GUILHERME; SILVA; GUIMARÃES, 2012).

Para Corazza et al. (2006), as inovações científicas e tecnológicas relacionadas à Genética fazem parte dos currículos escolares de Biologia da maioria das escolas de ensino obrigatório do Brasil. No entanto, muitas vezes, o aluno não consegue relacionar o ensino de Genética oferecido na escola com a realidade em que vive. Diante dessa situação, é evidente que o modo como o ensino está organizado e está sendo conduzido, torna-se pouco eficaz em promover o desenvolvimento conceitual.

Assim, entendemos que para atingir a melhoria do ensino/aprendizagem de Genética seja necessário a utilização de modelos didáticos. Estas atividades, segundo Martinez et al. (2008) quando aplicadas de forma correta, complementam o conteúdo teórico, o que permite uma maior interação entre conhecimento-professor-aluno, e contribui ao processo ensino-aprendizagem.

Sabemos que as aulas práticas são de grande importância, mas pouco trabalhadas. Segundo os autores Silva (2018); Nascimento et al. (2020); Medeiros et al. (2021 e 2022); Medeiros, Alves, Kimura (2022 e 2023) os professores podem promover atividades práticas e experimentais, além da construção e aplicação de modelos didáticos, confeccionados com materiais de baixo custo, de fácil acesso e manuseio em sala de aula. Os modelos didáticos permitem a experimentação, dando oportunidade aos estudantes de correlacionarem a teoria com a prática, propiciando a compreensão dos conceitos, o desenvolvimento de habilidades e competências (CAVALCANTE & SILVA, 2008). Tais modelos enriquecem as aulas, auxiliando a compreensão do conteúdo. Além disso, desperta o interesse dos alunos por permitirem a visualização do processo.

Portanto, a elaboração e confecção deste modelo didático, poderá sem dúvida auxiliar muitos professores e alunos que encontram dificuldades de compreensão dos atuais avanços biotecnológicos, tal como a mutação gênica que é caracterizada por alterações do código de bases nitrogenadas do DNA, que originam novas versões dos genes.

As mutações, muitas vezes, são relacionadas a algo ruim, principalmente por estarem ligadas ao surgimento de alguns tipos de doenças. Entretanto, as mutações podem criar novos alelos e novos genes, contribuindo para uma maior variabilidade genética. Essas mudanças constituem uma importante fonte de variabilidade genética, sendo muitas vezes responsáveis pelo surgimento de novas espécies. Portanto, entender o que é mutação é importante para compreender a existência de variabilidade genética entre os indivíduos.

Vale destacar que nos seres humanos as hemácias, eritrócitos ou glóbulos vermelhos do sangue são redondas, formato que contribui para a sua funcionalidade no transporte de oxigênio por todo o corpo. Mas algumas pessoas possuem mutações genéticas que alteram a estrutura e o comportamento das hemácias. Nesse caso, as hemácias, perdem a forma arredondada e elástica, adquirindo o aspecto de uma foice e endurecem, o que dificulta a passagem do sangue pelos vasos de pequeno calibre e, conseqüentemente, a oxigenação dos tecidos.

Essas hemácias chamadas de falciformes contêm um tipo de hemoglobina, denominadas de hemoglobina S, que se cristaliza na falta de oxigênio, formando trombos que bloqueiam o fluxo de sangue, porque não têm a maleabilidade da hemácia normal. Os sintomas de anemia falciforme podem ser: dor forte provocada pelo bloqueio do fluxo sanguíneo e pela falta de oxigenação nos tecidos, fadiga intensa, palidez, icterícia, atraso no crescimento, feridas nas pernas e outros.

Os autores Pigozzi et al. (2023) relataram que para ser portador da doença falciforme, é preciso que o gene alterado seja transmitido pelo pai e pela mãe. Se for transmitido apenas por um dos pais, o filho terá o traço falciforme, que poderá passar para seus descendentes, mas a doença não vai se manifestar.

Segundo relatos dos autores Felix et al. (2010); Signorelli et al. (2013); Gomes et al. (2014); Brasil (2015); Sabino & Gradella (2016); Soares et al. (2017); Cruz & Antunes (2018); Silva-Pinto et al. (2019); Pigozzi et al. (2023) estima-se que cerca de 25.000 a 30.000 indivíduos sejam portadores da anemia falciforme e 3.500 nasçam todos os anos com essa anomalia. Com base nos dados produzidos pelo PNTN sabe-se que, a cada mil crianças nascidas vivas no Brasil, uma tem a doença falciforme, estimando-se o nascimento de cerca de 3.000 crianças por ano com doença falciforme e de 180.000 com traço falciforme. Para os autores Ruiz, Guerra, Naoum (1986); Paiva et al. (1993) esta doença tem variado de 0,1% a 0,3%, dependendo do grupo e da região estudados.

Apesar de ser uma doença com expressão clínica variável, sua manifestação clínica pode ser modificada por diversos fatores, como uma melhor assistência médica, educação preventiva dos pacientes e dos pais, e profilaxia com aplicação de antibióticos. Tais fatores mostram-se capazes de reduzir a morbidade e mortalidade pela anemia falciforme (KOCH et al., 2000; LOBO et al., 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012b; ALENCAR et al., 2015). Portanto, a motivação em obter mais informações sobre a doença pode ser utilizada como uma estratégia didática para o ensino de aspectos referentes à transmissão de doenças genéticas, como é o caso da Anemia Falciforme.

Neste contexto, e por se tratar de uma doença hematológica e hereditária, esse trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de um modelo didático-pedagógico interdisciplinar para apresentar informações e caracterizar a ocorrência da mutação pontual no gene da cadeia beta-globina que influencia na deformação do fenótipo das hemácias, os quais mudam para forma de foice.

MATERIAL E MÉTODOS

O modelo didático (Figuras 1 e 2) e (Tabelas 1 e 2) exposto neste trabalho foi desenvolvido na Universidade Federal do município de Rondonópolis do Estado de Mato Grosso, para que os Licenciandos de Ciências Biológicas entendessem melhor conceitos teóricos referentes aos mecanismos de transcrição e tradução revelando informações importantes, tais como pequenas variações genéticas - mutações e polimorfismos - encontradas na sequência de DNA das populações humanas que podem abranger tanto cromossomos inteiros quanto sequências nucleotídicas individuais.

O modelo apresentado foi desenvolvido a partir de uma simulação envolvendo o gene da beta globina, as mutações e polimorfismos relacionados à anemia falciforme. A atividade proposta tem a finalidade de demonstrar como a informação gênica contida na molécula de DNA é transcrita e traduzida, e de que forma uma mutação ou polimorfismo pode interferir na formação do produto final, a proteína.

A sequência hipotética de bases nitrogenadas selecionada, que codifica o gene da beta globina, para ser trabalhada na atividade prática (Figuras 1 e 2) é composta por 21 bases que codificam um polipeptídeo com 7 aminoácidos, estando destacada ilustrando a região onde está localizado o gene da beta globina no cromossomo autossomo número 11.

Os sujeitos de estudo foram 28 (vinte e oito) alunos do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas do Instituto de Ciências Exatas e Naturais, sendo 36,0% de sexo masculino e 64,0% de sexo feminino, com faixa etária entre 18 e 36 anos.

Para abordar o assunto, a resolução da atividade da sequência didática foi dividida em duas aulas de 50 minutos/cada da seguinte forma:

A primeira aula (50 min) foi composta pela parte introdutória do tema abordado, de maneira que os alunos pudessem se contextualizar, compreender e se envolver com o tema relacionado. E nesse sentido, os alunos foram orientados para o estudo de genética e de biologia molecular, a fim de que adquirissem conhecimentos ligados a tecnologia de sequenciamento de DNA com a finalidade de demonstrar como a informação gênica contida na molécula de DNA é transcrita e traduzida, e de que forma uma mutação ou polimorfismo pode interferir na formação da característica genética.

Modelo didático Figura 1.

Previamente foi disponibilizado imprimido em papel tamanho A4 para cada aluno a Figura 1, simulando as imagens representativas das sequências de DNA dos sete primeiros códons responsáveis por codificar os aminoácidos do trecho inicial da beta globina encontrada na hemoglobina (Hb A) em condições normais, destacando o formato discoide da hemácia (Representação A) e a do trecho inicial da beta globina encontrada na hemoglobina (Hb S) alterada, destacando o formato falciforme (Representação B).

Para a análise dos resultados, os alunos deveriam identificar e destacar aminoácido que contém o ponto de variação genética na anemia falciforme.

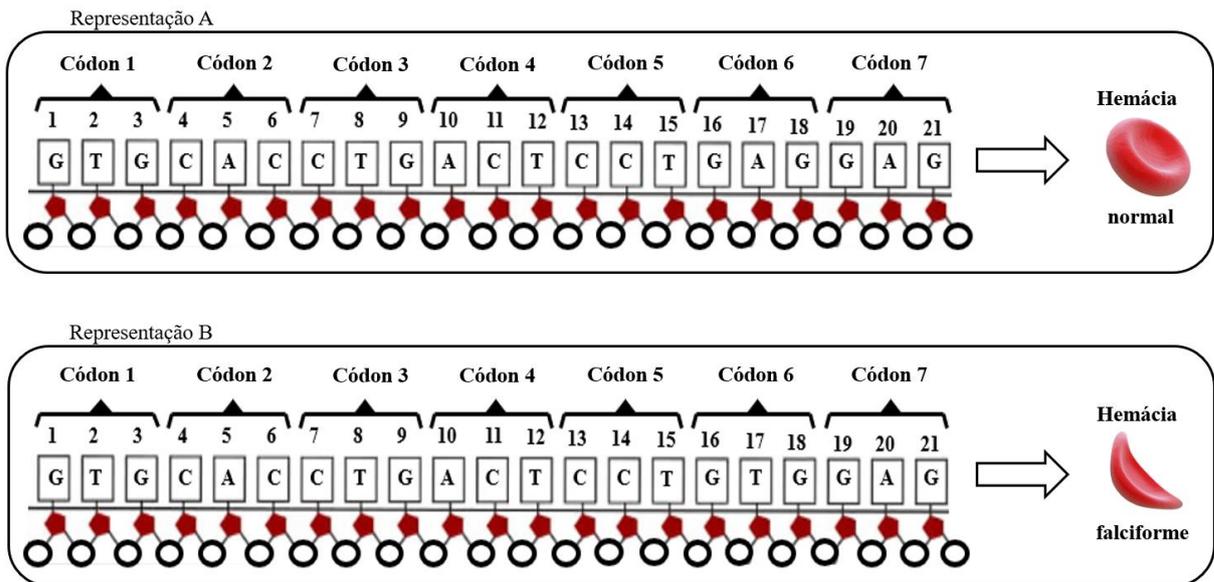


Figura 1. Modelo representativo de parte da sequência de DNA e dos códons da hemoglobina, evidenciando o formato das hemácias de indivíduos com ausência (A) e presença da mutação (B). Fonte: Os autores, 2023.

A Tabela 1, foi elaborada para o aluno recolher e apresentar o resultado da investigação dos diferentes tipos de hemoglobina que podem ser encontrados no sangue. Eles deveriam adicionar a resposta da investigação analisada de acordo com o formato da hemácia e considerando as trincas de bases nitrogenadas, na sequência de DNA, para conferência da ausência ou presença da mutação. Para esta etapa, foi utilizado a tabela de aminoácidos como suporte.

Tabela 1. Modelo de tabela confeccionado com perspectivas de utilização no processo de ensino e aprendizagem de genética, para ilustrar a sequência de códons e aminoácidos que evidenciam o formato discoide normal da hemácia com ausência da mutação (A) e o curvado semelhante a uma meia-lua ou a uma foice (B). Fonte: Os autores, 2023.

Sequência de Códon		Sequência de Aminoácido (Nome)		Abreviação		
Número						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						

Na segunda aula (50 min) foi disponibilizado impresso em papel tamanho A4 para cada aluno a Figura 2, que simulava um heredograma que era composto por membros da família Souza, os ascendentes (Pai I.1 e Mãe I.2) e os descendentes (Filhos II.1, II.2 e II.3). Também foi disponibilizado impresso em papel tamanho A4 a Tabela 2, para recolher e apresentar o resultado da investigação genética de cada membro da família para conferência das respostas.

Foi lembrado aos alunos que em todos os cinco membros investigado da família Souza, as cadeias da beta globina estão codificadas por um único gene que se localiza no cromossoma 11. De acordo com os autores Guerra (1988); Ramalho (2012) é nos cromossomos que estão localizados os genes, o gene faz parte de um segmento da molécula de DNA, situado numa posição específica de um determinado cromossomo

Assim, num indivíduo normal diploide, existem dois *loci* que codificam para a cadeia da beta globina. Esses dois loci estão ilustrados pelos cromossomos autossomos número 11 (Cr.1 e Cr.2) através de sequências de DNA que tem por finalidade o diagnóstico para os genes alelos Hb^A e Hb^S que caracterizam, respectivamente, a forma normal e a anormal mutante da hemácia. Desse modo, cada gene em um membro familiar consiste em dois alelos (Cr.1 e Cr.2): um vem do Pai (I.1) e outro da Mãe (I.2).

Um dos alelos é **dominante**, o que significa que, em última análise, determina a expressão da característica em estudo. O outro alelo é **recessivo** e têm muito menos probabilidade de serem expressos. Quando um alelo dominante é emparelhado com um alelo recessivo, o alelo dominante determina a característica. Quando essa característica é expressa visivelmente, ela é conhecida como fenótipo. E o código genético por trás de uma característica é conhecido como genótipo.

Genótipo refere-se à combinação de alelos que um indivíduo possui. Já o fenótipo, trata das características observáveis, sejam elas morfológicas, bioquímicas ou fisiológicas (GARDNER & SNUSTAD, 1986; GRIFFITHS et al., 2016)

Modelo didático Figura 2.

A Figura 2, ilustra o heredograma da família Souza, o casal de ascendentes (I.1 e I.2) e seus três descendentes (II.1, II.2 e II.3). O casamento, no sentido biológico de procriação, é representado por um traço horizontal unindo o casal (I.1 e I.2), e os descendentes desse casamento (II.1, II.2 e II.3) são indicados por traço vertical unido ao traço horizontal do casal.

Nos cinco membros integrantes da família Souza as variáveis selecionadas foram arranjadas para diagnóstico em uma série de sequências de DNA homólogas, posicionadas dentro de uma região do cromossomo 11, na linha superior o cromossomo Cr.1 e linha inferior cromossomo Cr.2 o mesmo gene codificante da beta globina simbolizado por 21 bases nitrogenadas. Assim, cada aluno deveria analisar as sequências de bases nitrogenadas dos sete primeiros códon localizados no par de cromossomos autossomos número 11, mapeada na região 11p15.4 e identificar qual a expressão dos genes alelos referentes a hemoglobina (Hb).

Também foi sugerido utilizar cálculos matemáticos para prever as possibilidades de um indivíduo herdar as características dos seus ascendentes.

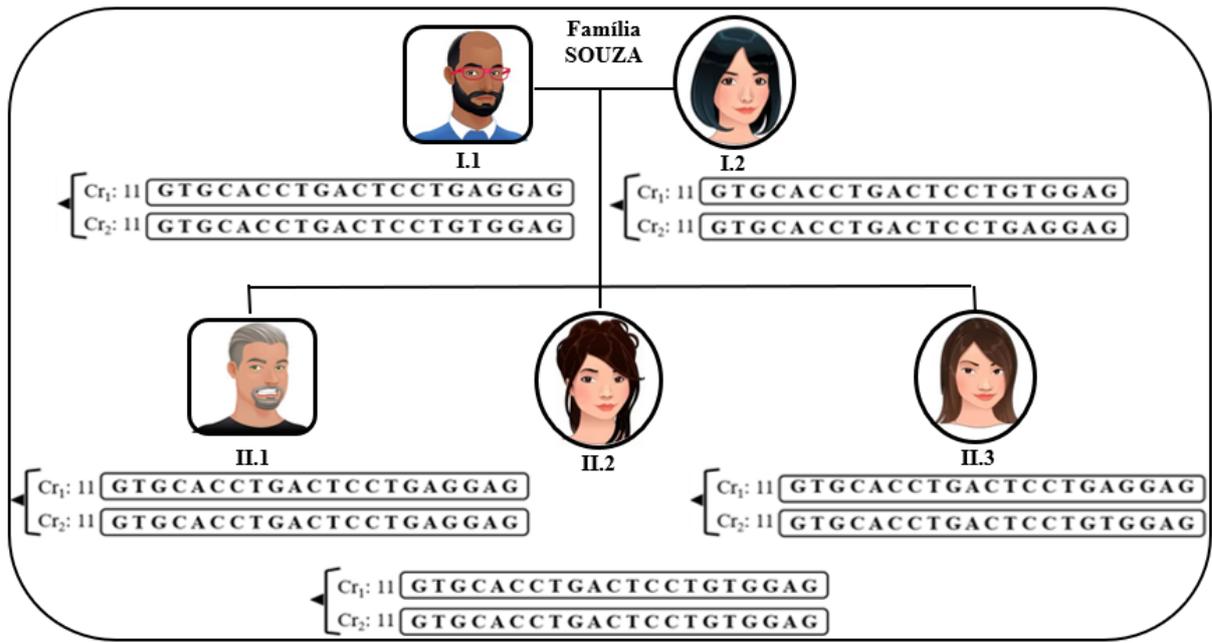


Figura 2. Modelo didático confeccionado com perspectivas de utilização no processo de ensino e aprendizagem de genética, ilustrando hipoteticamente a transmissão do par de cromossomos autossomos número 11 com sequências de nucleotídeos que permitem identificar a ausência ou presença da mutação na hemoglobina. Fonte: Os autores, 2023.

A Tabela 2, foi elaborada para o aluno recolher e apresentar o resultado da investigação genética de cada membro da família Souza. Eles deveriam adicionar o resultado da investigação genética analisada considerando a trinca GAG como gene Hb^A e GTG com gene Hb^S de acordo com a sequência de DNA mapeada na região 11p15.4 de cada cromossomo (Cr.1 e Cr.2).

Desse modo, os indivíduos que herdarem pelo menos um dos dois genes anormais fará com que o corpo produza hemoglobina S (Hb^S), também chamada de hemoglobina falciforme. Quando uma pessoa tem dois genes de hemoglobina S (Hb^SHb^S), terá a doença chamada de Anemia Falciforme (AF).

A anemia falciforme é uma doença hereditária que passa dos pais para os filhos. É caracterizada pela alteração das hemácias do sangue, tornando-as parecidas com uma foice, daí o nome falciforme. Essas células têm sua membrana alterada e rompem-se mais facilmente, causando anemia. É a hemoglobina, que transporta o oxigênio e dá a cor as hemácias, sendo essencial para a saúde de todos os órgãos do corpo.

Na anemia falciforme (Hb^SHb^S), a pessoa herda dois genes anormais de hemoglobina, um do pai e outro da mãe. Caso tenha herdado o gene de apenas um dos pais (Hb^AHb^S), não terá a doença, será apenas um portador assintomático e poderá passar este gene aos filhos.

Tabela 2. Modelo de tabela confeccionado para apresentação dos resultados dos exames da investigação que permitem identificar a ausência ou presença da mutação na hemoglobina de cada familiar que estão descritos na seguinte ordem: Pai (I.1); Mãe (I.2); Filho (II.1); Filha (II.2) e Filha (II.3). Fonte: Os autores, 2023.

Amostra	Sequência de codificação do gene da β -globina localizada no par de cromossomo 11 (Família SOUZA)	Genes alelos		Genótipo	Fenótipo	Diagnóstico
		Cr ₁	Cr ₂			
I.1	<div style="display: flex; align-items: center;"> { <div style="margin-right: 5px;">Cr₁: 11</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GTGCACCTGACTCCTGAGGAG</div> </div> <div style="display: flex; align-items: center;"> } <div style="margin-right: 5px;">Cr₂: 11</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GTGCACCTGACTCCTGTGGAG</div> </div>					
I.2	<div style="display: flex; align-items: center;"> { <div style="margin-right: 5px;">Cr₁: 11</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GTGCACCTGACTCCTGTGGAG</div> </div> <div style="display: flex; align-items: center;"> } <div style="margin-right: 5px;">Cr₂: 11</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GTGCACCTGACTCCTGAGGAG</div> </div>					
II.1	<div style="display: flex; align-items: center;"> { <div style="margin-right: 5px;">Cr₁: 11</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GTGCACCTGACTCCTGAGGAG</div> </div> <div style="display: flex; align-items: center;"> } <div style="margin-right: 5px;">Cr₂: 11</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GTGCACCTGACTCCTGAGGAG</div> </div>					
II.2	<div style="display: flex; align-items: center;"> { <div style="margin-right: 5px;">Cr₁: 11</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GTGCACCTGACTCCTGTGGAG</div> </div> <div style="display: flex; align-items: center;"> } <div style="margin-right: 5px;">Cr₂: 11</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GTGCACCTGACTCCTGTGGAG</div> </div>					
II.3	<div style="display: flex; align-items: center;"> { <div style="margin-right: 5px;">Cr₁: 11</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GTGCACCTGACTCCTGAGGAG</div> </div> <div style="display: flex; align-items: center;"> } <div style="margin-right: 5px;">Cr₂: 11</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GTGCACCTGACTCCTGTGGAG</div> </div>					

RESULTADO E DISCUSSÃO

O sequenciamento ou sequenciação de DNA é uma série de métodos bioquímicos que têm como finalidade determinar a ordem das bases nitrogenadas adenina (A), guanina (G), citosina (C) e timina (T) na molécula de DNA.

A Figura 3 (Representação A), ilustra o sequenciamento de DNA do locus do cromossomo 11 destacado por 21 letras: guanina (G), adenina (A), citosina (C) e timina (T), reconhecidas da esquerda para direita, pelos sete primeiros códons responsáveis por codificar os aminoácidos do trecho inicial da beta globina encontrada na hemoglobina (Hb A) em condições normais, destacando o formato discoide, bicôncavo e achatado da hemácia, também designada por eritrócito ou glóbulo vermelho. E que segundo Verrastro, Lorenzi, Wendel (2005), em condições normais estão presentes no sangue em número de cerca de 4,5 a 6,0 x 10⁶/mm³. Possuem como principal componente globulina e hemoglobina, uma proteína que apresenta ferro em sua constituição e que dá cor vermelha ao sangue.

A hemoglobina é uma proteína que se encontra dentro das hemácias e que transporta oxigênio por todo o corpo. As células dos diversos tecidos do corpo precisam de um suprimento constante de oxigênio para funcionar bem. Normalmente, a hemoglobina nas hemácias absorve oxigênio nos pulmões e o transporta para todos os tecidos. As hemácias de um indivíduo adulto normalmente contêm hemoglobina normal (Hb^A) que tem a forma de um disco bicôncavo. Esta forma permite que as hemácias sejam flexíveis e possam se mover através de grandes e pequenos vasos sanguíneos, para fornecer oxigênio. Portanto na Representação A (Figura 3), não houve modificação na sequência de aminoácidos do peptídeo, identificando a codificação do formato discoide normal da hemácia.

A Figura 3 (Representação B), ilustra o sequenciamento de DNA do locus do cromossomo 11 destacado por 21 letras, reconhecidas da esquerda para direita, pelos sete

primeiros códons responsáveis por codificar os aminoácidos do trecho inicial da beta globina encontrada na hemoglobina (Hb S) em condições anormais, destacando o formato curvado semelhante a uma meia-lua ou a uma foice da hemácia, daí o nome falciforme. E assim, segundo os autores Ramalho et al. (2003); Brasil (2008) sua vida útil é diminuída de 120 para 20 dias. Além disso, por assumirem um formato de foice, as hemácias falciformes não carregam oxigênio de modo eficaz, o que dificulta a chegada do oxigênio aos tecidos. No entanto, destaca-se por garantirem a resistência a malária. Portanto na Representação B (Figura 3), houve modificação na sexta sequência de trincas de bases nitrogenadas, a trinca original GAG mudou para GTG codificando o formato da hemácia curvado semelhante a uma meia-lua ou a uma foice.

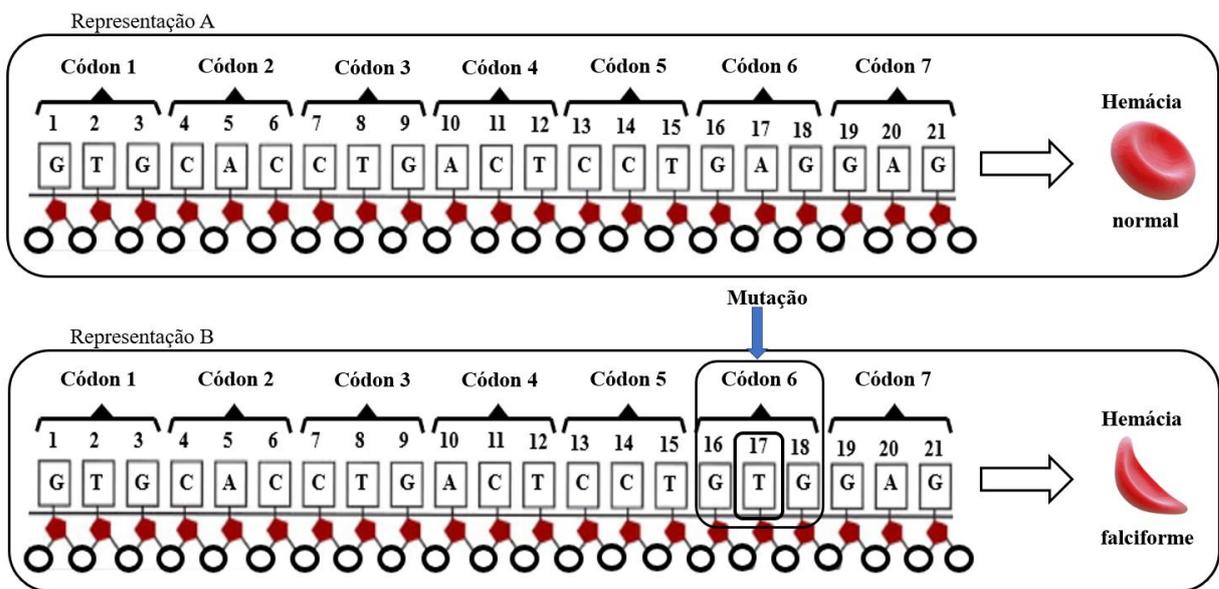


Figura 3. Representação esquemática de parte da sequência de DNA e dos códons da hemoglobina que evidenciam o formato discoide normal da hemácia com ausência da mutação (A) e o curvado semelhante a uma meia-lua ou a uma foice ilustrando a presença da mutação (B).

A Tabela 3, ilustra a análise do sequenciamento de DNA da amostra da hemácia normal (Representação A) e a anormal falciforme (Representação B) que estão descritos no modelo (Figura 3). Para isso, os alunos observaram no sequenciamento de DNA, as trincas de bases nitrogenadas da esquerda para a direita. E a seguir codificaram as sete trincas de bases (códons) dos seguimentos de DNA envolvidas pelos respectivos aminoácidos.

As trincas que se reconhece na sexta posição da sequência dos códons constituídos pelas bases GAG e GTG, são os pontos de variação genética da hemácia, codificando-as em normal e falciforme. Essa alteração resulta da troca da 17ª base nitrogenada adenina (A), no DNA normal, por uma timina (T), no DNA mutante. O sequenciamento de DNA, equivalente, a 6º códon, posição em que ocorre a mutação que causa a hemácia falciforme, está realçado por um retângulo em vermelho. Em função disso, a hemácia dotada dessa hemoglobina alterada em uma única base (Timina no lugar de Adenina), tendem a se deformar, assumindo o formato de uma foice, o que caracteriza a doença anemia falciforme. Além de serem destruídas mais depressa que as hemácias normais, levando a uma anemia grave, as hemácias falciformes grudam umas nas outras no interior dos capilares sanguíneos, podendo provocar obstruções no trajeto do sangue para os tecidos.

Assim, pela comparação do sequenciamento de DNA das duas amostras (Representação A e B) na Figura 3, foi possível deduzir através da observação da sexta sequência de códons que as hemácias que tem a trinca de bases GAG possuem a informação genética normal discoide e as que tem a trinca de bases GTG possui a informação genética anormal falciforme.

Detectou-se ainda que, o formato curvado semelhante a uma meia-lua ou a uma foice na hemácia, ocorre devido a substituição da adenina do códon (GAG) que codifica o aminoácido ácido glutâmico pela timina (GTG) que origina o aminoácido valina (Tabela 3), acarretando uma modificação físico-química na hemoglobina, fazendo com que as suas moléculas se agrupem em fibras longas. As fibras distorcem a conformação das hemácias de discos para foices.

Tabela 3. Respostas geradas pelo modelo didático Figura 1, ilustrando a sequência de códons e aminoácidos que evidenciam o formato discoide normal da hemácia com ausência da mutação e o curvado semelhante a uma meia-lua ou a uma foice na hemácia mutada.

Sequência de Códon			Sequência de Aminoácido		Abreviação	
Número						
1	GTG	GTG	Valina	Valina	Val	Val
2	CAC	CAC	Histidina	Histidina	His	His
3	CTG	CTG	Leucina	Leucina	Leu	Leu
4	ACT	ACT	Treonina	Treonina	<u>Tre</u>	<u>Tre</u>
5	CCT	CCT	Prolina	Prolina	Pro	Pro
6	GAG	GTG	Ácido glutâmico	Valina	<u>Glu</u>	Val
7	GAG	GAG	Ácido glutâmico	Ácido glutâmico	<u>Glu</u>	<u>Glu</u>

Na Figura 4, observa-se a representação esquemática da família Souza, onde cada aluno observou a expressão de pares de genes alelos, herdados através das sequências de bases nitrogenadas dos sete primeiros códons, responsáveis por codificar os aminoácidos do trecho inicial da beta globina encontrada na hemoglobina (Hb) localizados no par de cromossomos autossomos número 11, mapeada na região 11p15.4.

A presença da trinca constituída pelas bases GTG que se reconhece destacada por um retângulo vermelho na sexta posição do sequenciamento do DNA dos cromossomos homólogos (Cr.1 ou Cr.2) está relacionada a anemia falciforme. Desse modo, quando uma pessoa herda dois genes com esta alteração, ou seja, um do pai e outro da mãe, será portador de Anemia Falciforme (Hb^SHb^S). Quando herda a alteração de apenas um dos pais será considerada Traço Falciforme (Hb^AHb^S), e não tem a doença, mas poderá transmitir este gene mutado para seus filhos. A Hemoglobina S pode ainda associar-se a outras anormalidades da hemoglobina, como por exemplo Hemoglobina C, Hemoglobina D, Beta Talassemia, etc., gerando outras condições, todas elas sintomáticas. Todas as condições geradas pela presença da hemoglobina S são

conhecidas como Doença Falciforme, e somente a presença de dois genes para HbS é chamada de Anemia Falciforme.

Dentro desse contexto, quando observamos comparativamente as sequências de bases nitrogenadas dos cromossomos homólogos (Cr.1 e Cr.2) dos genitores (I.1 X I.2) da família Souza através da descendência em comum, verificamos que a filha (II.2) possui uma informação genética diferente dos genitores. Para isso ocorrer, o genitor (I.1) tem de passar uma cópia do alelo “Hb^S” para sua filha (II.2). Da mesma forma, a genitora I.2 tem de passar uma cópia do alelo “Hb^S” para sua filha (II.2). Cada um dos eventos necessários tem uma probabilidade individual de 1/2, e todos eles precisam ocorrer; portanto, a probabilidade de que a filha (II.2) herde duas cópias do alelo “Hb^S” de seus genitores é $(1/2)^2 = 1/4 = 25,0\%$.

Desse modo, foi possível deduzir que os dois ascendentes (I.1) e (I.2) são heterozigotos “Hb^AHb^S”, e a descendente filha (II.2) é homozigoto recessivo “Hb^SHb^S”. Nesse caso, tanto o genitor (I.1) como a genitora (I.2), apresentam metade dos gametas, com o gene dominante da hemoglobina normal “Hb^A” e metade com o gene recessivo da hemoglobina falciforme “Hb^S” se enquadrando como portadores do traço falciforme.

Assim, do mesmo modo, o filho (II.1) herdou uma cópia do alelo “Hb^A” do genitor (I.1) e outra cópia do alelo “Hb^A” da genitora (I.2). Cada um dos eventos necessários tem uma probabilidade individual de 1/2, e todos eles precisam ocorrer; portanto, a probabilidade de que o filho (II.1) herde duas cópias do alelo “Hb^A”, ou seja, constituição genética de uma hemoglobina normal de seus genitores é $(1/2)^2 = 1/4 = 25,0\%$.

Portanto, do estudo comparativo através da descendência em comum do grupo familiar Souza, entende-se, pelo método de acasalamento ou de grupamentos genéticos, que a cada gestação, esse casal terá 25% de probabilidade de gerar filho com os dois genes normais “Hb^AHb^A”, ou seja, constituição genética para hemoglobina normal; 50% com um gene normal “Hb^A” e um gene falciforme “Hb^S”, ou seja, hemoglobina normal e portadora do traço falciforme e 25% com os dois genes “Hb^SHb^S”, ou seja, com a doença falciforme. Portanto, um casal com essa constituição genética (Hb^AHb^S x Hb^AHb^S) antes de tomar qualquer decisão para a constituição de formação familiar, deve fazer um bom planejamento considerando as características da futura descendência, tendo em vista que, nesse caso, o ascendente masculino é heterozigoto “Hb^AHb^S” (P → Hb^A = 50% + Hb^S = 50%) e a feminina também heterozigota “Hb^AHb^S” (P → Hb^A = 50% + Hb^S = 50%), cada indivíduo pode contribuir com dois alelos diferentes, aumentando as chances dos eventos aleatórios. Com a distribuição dos alelos, utilizando o Quadro de Punnett, o resultado são quatro possíveis, Hb^AHb^A = 1, Hb^AHb^S = 2, Hb^SHb^S = 1, de 100%. Sendo 25% da amostra Hb^AHb^A; 50% é Hb^AHb^S e os outros 25% Hb^SHb^S.

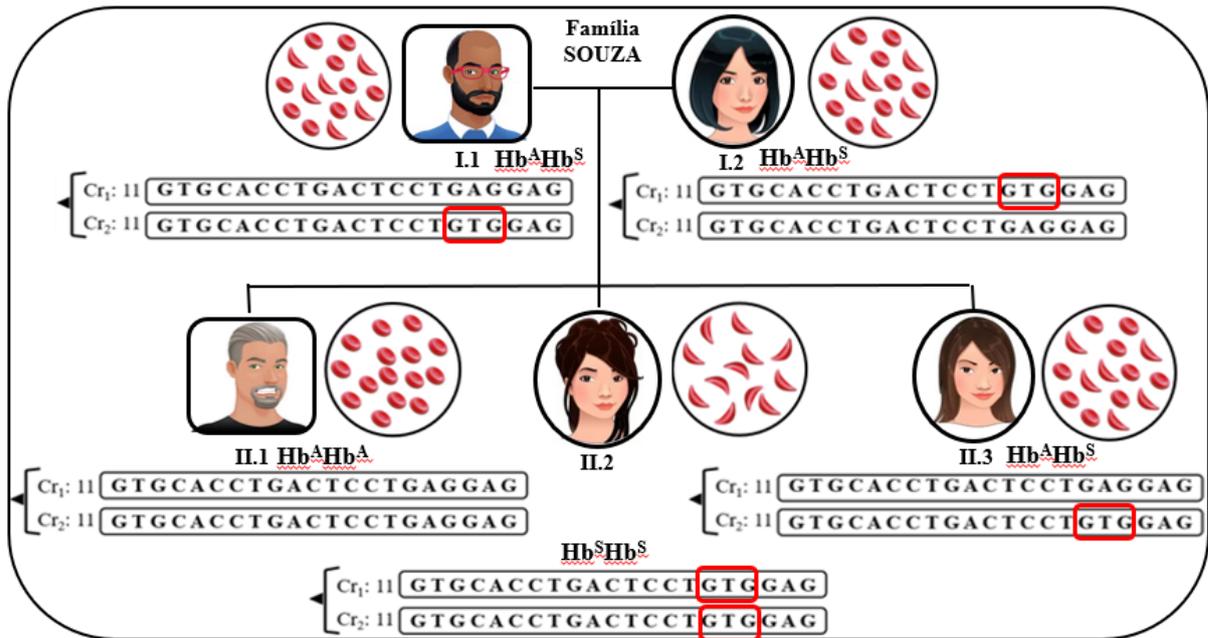


Figura 4. Representação esquemática do padrão de herança da doença falciforme. Indivíduos com o padrão hemoglobina normal ($Hb^A Hb^A$), indivíduos portadores do traço falciforme ($Hb^A Hb^S$) e indivíduos com a anemia falciforme ($Hb^S Hb^S$).

A Tabela 4, envolve a análise do sequenciamento de DNA de cada amostra dos ascendentes e descendentes da família Souza que estão descritos no modelo (Figura 1) na seguinte ordem: Pai (I.1); Mãe (I.2); Filho (II.1); Filho (II.2) e Filha (II.3). Para isso, observou-se as sequências de trinca de bases nitrogenadas da esquerda para a direita de cada cromossomo (Cr.1 e Cr.2). As trinca que se reconhece na sexta posição da sequência e que são constituídas pelas bases GAG ou GTG, são os pontos de variação genética da hemácia, codificando-as em normal e falciforme. Essa alteração resulta da troca de uma base A, no DNA normal, por uma T, no DNA ciclêmico. O equivalente, no sequenciamento de DNA, a 6ª trinca de bases, posição em que ocorre a mutação que causa a anemia falciforme, está realçado por um retângulo em vermelho.

Em função disso, comparando do sequenciamento de DNA verificados em cada par de cromossomos homólogos (Cr.1 e Cr.2) no grupo familiar: Pai (I.1); Mãe (I.2); Filho (II.1); Filho (II.2) e Filha (II.3), foi possível deduzir através da observação da sexta sequência de trinca que indivíduos que tem na amostra a trinca de bases GAG possuem a informação genética do alelo Hb^A (normal) e os que tem as bases GTG possuem a informação genética do alelo Hb^S (mutação).

Assim, no caso da família Souza, o Pai (I.1) e a Mãe (I.2) apresentam, respectivamente, na sexta sequência das trinca de bases do par de cromossomos 11, Cr.2 e Cr.1, a anormalidade GTG que determina a codificação de hemácias falciformes, enquadrando-se como portadores do traço falciforme, respectivamente, genótipos heterozigotos $Hb^A Hb^S$ e $Hb^A Hb^S$. Deste modo, a herança é autossômica recessiva. Este é o único tipo de herança que explica o fato de os alelos mutantes terem sido adquiridos pela Filha (II.2) que apresenta o fenótipo da doença falciforme. Sendo que, os genes alelos do genótipo $Hb^A Hb^S$ foram concedidos um pela mãe através óvulo com o cromossomo Cr.1 (Hb^S) e outro pelo pai através do cromossomo Cr.2 (Hb^S). De acordo com os autores Gardner & Snustad (1986); Thompson & Thompson (2007); Pena (2009); Griffiths et al. (2016) a pessoa manifesta a doença quando possui os dois alelos com tal alteração, sendo cada um herdado de um dos pais. Portanto, trata-se de uma doença hereditária autossômica recessiva.

Já no Filho (II.1) a expressão do par de genes alelos, herdados através do par de cromossomos autossomos número 11, um do Pai (I.1) e outro da Mãe (I.2) não apresentam nenhuma anormalidade, sendo as hemácias totalmente normais com genótipo homocigoto $Hb^A Hb^A$.

Ainda com base na sequência de DNA do par de cromossomos autossomos número 11, herdados pela Filha (II.3), observa-se na sexta sequência do Cr.1 herdado do Pai (I.1) a trinca constituída pelas bases GAG e no Cr.2 herdado da mãe a trinca constituída pelas bases GTG, enquadrando-se como portadora do traço falciforme, genótipo heterocigoto $Hb^A Hb^S$. Assim, o traço falciforme ou heterocigose para hemoglobina S corresponde a uma condição em que o indivíduo herda de um dos pais o gene para hemoglobina A e do outro o gene para a hemoglobina S.

Segundo os autores Lobo et al. (2003); Rocha (2004); Pigozzi et al. (2023) vale reforçar que o traço falciforme $Hb^A Hb^S$ não é uma doença, apenas indica a presença da "hemoglobina S" em combinação com a "hemoglobina A", o que resulta na "hemoglobina do tipo AS".

Se um casal heterocigoto possui o traço falciforme como no caso da família Souza, o Pai (I.1) e a Mãe (I.2) e deseja ter apenas um filho, isso significa que a chance desse filho nascer com a anemia falciforme é de 1 filho para cada 4 filhos. Isso porque um será homocigoto sem traços falciformes, 2 serão heterocigotos com traço falciforme, assim como os pais, e um será homocigoto e possuirá a anemia falciforme. Ou seja: tem 25% de chances de ter um futuro filho normal ($Hb^A Hb^A$); 50% com traço falciforme ($Hb^A Hb^S$) e 25% com anemia falciforme ($Hb^S Hb^S$).

Assim como ilustrado na Figura 4 e Tabela 4, mesmo que o portador do traço falciforme $Hb^A Hb^S$ seja clinicamente assintomático frente a condições normais, é imprescindível haver o esclarecimento a respeito de sua condição genética e do caráter hereditário do gene mutante, encontrando-se presente a probabilidade de um casal de heterocigotos gerar filhos com a doença falciforme. Bem como, de um casal com um portador de anemia falciforme e um portador do traço falciforme, gerarem filhos com anemia falciforme, neste último caso, a probabilidade é bem maior (MURÃO & FERRAZ, 2007; MORAES & GALIOTI, 2010).

Tabela 4. Respostas geradas pelo heredograma Figura 4, ilustrando o sequenciamento do DNA no par de cromossomos homólogos número 11, as posições das trincas que permitem diferenciar os genes alelos, genótipos, fenótipos e diagnóstico possíveis de cada membro integrante da família Souza.

Amostra	Sequência de codificação do gene da β -globina localizada no par de cromossomo 11 (Família SOUZA)	Genes alelos		Genótipo	Fenótipo	Diagnóstico
		Cr ₁	Cr ₂			
I.1	Cr ₁ : 11 GTGCACCTGACTCCTGAGGAG Cr ₂ : 11 GTGCACCTGACTCCTGTGGAG	Hb ^A	Hb ^S	$Hb^A Hb^S$		Normal com traço falciforme
I.2	Cr ₁ : 11 GTGCACCTGACTCCTGTGGAG Cr ₂ : 11 GTGCACCTGACTCCTGAGGAG	Hb ^S	Hb ^A	$Hb^A Hb^S$		Normal com traço falciforme
II.1	Cr ₁ : 11 GTGCACCTGACTCCTGAGGAG Cr ₂ : 11 GTGCACCTGACTCCTGAGGAG	Hb ^A	Hb ^A	$Hb^A Hb^A$		Normal
II.2	Cr ₁ : 11 GTGCACCTGACTCCTGTGGAG Cr ₂ : 11 GTGCACCTGACTCCTGTGGAG	Hb ^S	Hb ^S	$Hb^S Hb^S$		Com doença falciforme
II.3	Cr ₁ : 11 GTGCACCTGACTCCTGAGGAG Cr ₂ : 11 GTGCACCTGACTCCTGTGGAG	Hb ^A	Hb ^S	$Hb^A Hb^S$		Normal com traço falciforme

Na tabela 5, a constituição genética ou frequência relativa genotípica foi descrita pela proporção de indivíduos pertencentes a cada genótipo. Desse modo, Com base na análise dos resultados fornecidos pela Figura 4 e Tabela 4, foi possível estimar as frequências absolutas e relativas de genótipos na família Souza. Essas estimativas foram obtidas com o emprego de métodos algébricos, comparando-se a distribuição dos genótipos $Hb^A Hb^A$, $Hb^A Hb^S$ e $Hb^S Hb^S$ dos ascendentes e descendentes. Assim, a frequência dos diferentes genótipos observados foi: 1 indivíduo (20,0%) com o genótipo $Hb^A Hb^A$; 3 indivíduos (60,0%) portadores do traço falciforme com genótipo $Hb^A Hb^S$ e 1 indivíduo (20,0%) portador da doença falciforme com genótipo $Hb^S Hb^S$ (Tabela 5).

Tabela 5. Frequências e porcentagens de genótipos relacionado a anemia falciforme observados nos indivíduos integrantes da família Souza.

Genótipos	Frequência absoluta	Frequência relativa	%
$Hb^A Hb^A$	1	0,2	20,0%
$Hb^A Hb^S$	3	0,6	60,0%
$Hb^S Hb^S$	1	0,2	20,0%
Total	5	1,0	100,0%

Na Tabela 6, a frequência relativa gênica ou alélica foi descrita considerando-se Hb^S como sendo um alelo do loco Hb^A . Portanto, a frequência do gene Hb^S é a proporção ou a porcentagem de todos os genes, deste loco, que são Hb^S . Assim, na amostra de indivíduos integrantes da família Souza analisada, foi observado que a frequência dos diferentes genes alelos foram iguais, respectivamente, 5 alelos (50,0%) Hb^A e 5 alelos (50,0%) Hb^S .

Tabela 6. Distribuição da frequência dos genes alelos Hb^A e Hb^S que foram observados nos indivíduos integrantes da família Souza.

Genes alelos	Frequência absoluta	Frequência relativa	%
Hb^A	5	0,5	50,0%
Hb^S	5	0,5	50,0%
Total	10	1,0	100,0%

As variações genéticas podem ou não gerar algum efeito no fenótipo, como podem também estar diretamente relacionadas a algum tipo de doença, como no caso fictício da família

Souza exposto neste estudo que possibilitou aos graduandos de licenciatura em ciências biológicas entender melhor os conceitos teóricos referentes aos mecanismos que causam a mutação no gene da cadeia beta globina e que influencia no fenótipo das hemácias causando a doença anemia falciforme.

Foi demonstrado que a anemia falciforme é uma condição hemolítica autossômica recessiva caracterizada pela deformação das hemácias. A causa dessa doença é uma mutação no braço curto do cromossomo 11, mapeada na região 11p15.4, resultado da substituição de uma Adenina por uma Timina no gene da beta-globina resultando em uma troca de aminoácido de ácido glutâmico (GAG) pela valina GTG no 6º aminoácido da sequência proteica.

Segundo o Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doença Falciformes (2001) a heterozigose para hemoglobina S define uma situação relativamente comum, mas clinicamente benigna em que o indivíduo apresenta as hemoglobinas A e S (genótipo Hb^AHb^S). Na análise de dados das amostras do DNA dos cromossomos homólogos dos 5 integrantes da família Souza (Tabelas 4 e 5), foi observado que a maioria (n=4; 80,0%) tinha no sequenciamento da cadeia do DNA a trinca Guanina-Timina-Guanina (G-T-G), que resulta na troca do ácido glutâmico pela valina. Desta forma, apresentavam o DNA com alterações para o gene Hb^S, que conduz a deformação da hemácia.

No estudo do heredograma da família Souza (Figura 4) foi possível verificar a presença ou não da mutação na fita de DNA dos cromossomos homólogos de número 11 (Cr.1 e Cr.2). E os resultados (Tabela 4) mostraram que a Filha (II.2) recebeu duas cópias do alelo mutado para formar o genótipo Hb^SHb^S. Desse modo, seu organismo vai produzir somente a hemoglobina de célula falciforme. Portanto, vai sofrer os sintomas da anemia falciforme. Esses sintomas vão ocorrer devido a deformação das hemácias que segundo Costa (2004) é causada por uma mutação de ponto no cromossomo 11, especificamente, pela troca de uma única base no códon 6. Uma adenina é substituída por uma timina, assim, a sequência Guanina-Adenina-Guanina (G-A-G) passa para Guanina-Timina-Guanina (G-T-G), resultando na troca do ácido glutâmico na posição beta 6 pela valina. E de acordo com os autores Iníguez et al. (2003); Galiza Neto & Pitombeira (2003); Ivo & Carvalho (2004), essa substituição da base nitrogenada Adenina (A) por uma Timina (T) codificando o aminoácido Valina (Val) no lugar do aminoácido Ácido Glutâmico (Glu), acarreta uma modificação físico-química na molécula de hemoglobina, o que segundo os autores Nussbaum et al. (2008); Ferreira & Gauvêa (2018); Silva et al. (2018); Braunstein (2021) conduz a deformação da hemácia, que adquire a forma de foice (Figuras 3B). E desse modo os autores Gualandro (2009); Brunetta et al. (2010) relataram que nesta condição a hemácia se torna mais rígida, gerando vários efeitos maléficos no organismo.

Os resultados também confirmaram a presença de traço falciforme na filha (II.3) do casal Souza (Figura 4 e Tabela 4) e de acordo com Zago (2013), cada indivíduo normal possui um par de genes (Hb^AHb^A). Caso aconteça uma alteração em um dos pares, isso poderá afetar metade da hemoglobina deste indivíduo e são chamados de heterozigotos (Hb^AHb^S), ou seja, são clinicamente normais, mas as hemácias também podem adquirir a forma de foice em situações de baixa tensão de oxigênio, embora, na prática, haja poucas chances de isso ocorrer.

No caso da Filha (II.3), ao se relacionar com parceiro que possua o mesmo fator genético, podem gerar descendentes com a anemia falciforme. Sendo assim, é importante a orientação genética, em relação à uma reprodução consciente.

Segundo os autores Lobo et al. (2003); Rocha (2004); Pigozzi et al. (2023) na maioria dos casos os indivíduos heterozigotos (Hb^AHb^S) são assintomáticos e desconhecem o defeito genético do qual são portadores. De uma forma geral existe uma deficiência no diagnóstico clínico e laboratorial para a investigação destas doenças que acometem uma parcela significativa da população brasileira. E assim, conforme os autores Ramalho et al. (2007) a orientação genética é de suma importância para o paciente portador do Traço Falciforme

(Hb^AHb^S) ou da doença em si (Hb^SHb^S), para o acompanhamento de implicações psicológicas, sociais, éticas, médicas e jurídicas.

Para os autores Ramalho (1986); Silva & Ramalho (1997) o aconselhamento genético foi criado com a finalidade de ajudar pessoas a resolverem seus problemas no campo da hereditariedade. Já para Brunoni (2002) é um processo que lida com a ocorrência ou o risco de ocorrência de uma doença hereditária em uma família, ajudando-a a compreender como a herança genética contribui para a doença e o risco de recorrência para parentes específicos, envolvendo aspectos educacionais e reprodutivos. Portanto, o aconselhamento genético apresenta um caráter assistencial, pois orienta indivíduos ou famílias sobre a tomada de decisões conscientes e equilibradas a respeito da procriação, sendo diferente da eugenia, pois visa primordialmente a defesa dos interesses dos pacientes e da família e não os da sociedade.

De acordo com os autores Ramalho; Magna; Silva (2002), no aconselhamento genético os indivíduos são conscientizados do problema, sem serem privados do seu direito de decisão reprodutiva, e o profissional envolvido deve assumir uma atitude imparcial, discutindo com os pacientes vários aspectos além do risco genético em si, tais como o tratamento disponível e a sua eficiência, o grau de sofrimento físico, mental e social imposto pela doença, o prognóstico, a importância do diagnóstico precoce, etc. Para os autores Silva & Ramalho (1997) a realização do exame laboratorial do cônjuge (ou do futuro cônjuge) e dos filhos é uma dessas decisões. Se um casal é formado por dois heterozigotos, poderá decidir sobre ter filhos ou não, sendo que estarão conscientes do risco de 25% de nascer uma criança homozigota e saberão da importância da realização do exame laboratorial precoce.

Os autores Rodrigues et al. (2010) relataram que muitas são as probabilidades de se ter filhos portadores de traços (Hb^AHb^S) ou anemia (Hb^SHb^S), e o aconselhamento não pode decidir o futuro do casal, mas sim lhes mostrar as opções, que poderão seguir, as orientações de modo geral lhes ajudarão durante suas escolhas, além de diminuir as complicações clínicas da doença aumentando a qualidade de vida e a sobrevivência.

Portanto, na realização dessa atividade, foi possível confirmar a importância da utilização dos modelos didáticos (Figuras 1 e 2) como complemento da aula teórica. A relação entre os desenhos dos seguimentos das cadeias de DNA extraído dos cinco integrantes da família Souza (Figuras 4) foi interessante, uma vez que o aluno associou que quando uma das amostras de DNA apresentasse as sequências Guanina-Adenina-Guanina (G-A-G) ou Guanina-Timina-Guanina (G-T-G), seria reconhecida como um fenótipo de hemácia normal ou falciforme.

De um modo geral, a aplicação dos desenhos com a cadeia de DNA das amostras biológicas (Figuras 1 e 2) associado aos códons que são responsáveis pela codificação dos aminoácidos, fez com que os alunos ficassem mais curiosos, possibilitando que eles identificassem características que não podem ser vistas a olho nu. Assim, Dofman (2007) destaca o desenho como instrumento útil, que auxilia na formulação de soluções sendo uma ferramenta para o pensamento visual.

Também neste estudo, os modelos didáticos (Figuras 1 e 2) revelaram agregar valores significativos na aprendizagem dos alunos, pois instigou, levantou questionamentos e possíveis soluções do problema, além de aproximar idéias e trocas de vivências. A utilização desses dois modelos didáticos proporcionou que o conhecimento fosse distribuído para além da sala de aula, alcançando outros públicos, levando informações e conhecimentos científicos para a comunidade escolar e familiar. Esses modelos (Figuras 1 e 2) poderão ser utilizados nas aulas de Biologia no ensino médio quando o tema ministrado for sobre DNA ou Genética fazendo com que a aula seja ilustrativa e prazerosa. Assim, acreditamos que os conhecimentos explanados aliado à utilização dos desenhos das amostras com o seu DNA, sensibilizaram os

estudantes sobre a importância dos aspectos biológicos para a compreensão das doenças hereditárias.

De acordo com os PCNEM (1999), é fundamental que o ensino de Biologia se volte ao desenvolvimento de competências que permitam ao estudante lidar com as informações, compreendê-las, elaborá-las, refutá-las, quando for o caso, enfim compreender o mundo e nele agir com autonomia, fazendo uso dos conhecimentos adquiridos da Biologia e da tecnologia (BRASIL, 1999).

Diversos autores indicam a utilização de variados recursos didáticos como ferramentas capazes de aperfeiçoar o processo de ensino e aprendizagem, destacando-se dentre elas os modelos didáticos. Estes aproximam professores e estudantes com propósitos pedagógicos previamente planejados; e revelam aspectos que são essenciais no processo educativo, a saber: a autonomia, o protagonismo e a interatividade entre estudantes.

Segundo relatos dos autores Medeiros et al. (2021); Medeiros, Alves e Kimura (2022 e 2023) os processos de aprendizagem de conteúdos conceituais e procedimentais enriquecidos por meio de atividades investigativas, desperta a curiosidade, o interesse e o estímulo de questionamentos sobre o conteúdo estudado, independente se são realizados em sala de aula, laboratórios, ou qualquer outro espaço, proporcionando uma mobilização para aprender.

Portanto, como descrito por Guimarães & Ferreira (2006); Justina & Ferla (2006); Cavalcante & Silva (2008); Orlando et al. (2009); Temp & Bartholomei-Santos (2013); Medeiros et al. (2021); Medeiros, Alves e Kimura (2022 e 2023), este tipo de recurso de ensino é considerado uma ferramenta valiosa de aprendizagem, tornando a aula mais diversificada, dinâmica e atrativa, ao mesmo tempo em que auxiliam o professor na execução de diferentes conteúdos em suas aulas. Desta forma verifica-se a importância de desenvolver este tipo de material, e de disponibilizá-lo. Pois considera-se que uma disciplina, como a de genética, que apresenta conceitos complexos de difícil entendimento, não pode ser apresentada aos alunos apenas na forma teórica e sim apoiada num conjunto de atividades que contribuam para aprimorar os conhecimentos.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, ficou evidenciado que a anemia falciforme é uma doença hereditária monogênica autossômica recessiva, desencadeada pela mutação pontual no ácido desoxirribonucleico (DNA) do cromossomo 11, na cadeia beta da hemoglobina, onde a trinca de bases nitrogenadas do ácido glutâmico sofre alteração, fazendo com que o nucleotídeo seja substituído por uma valina. Esta alteração irá resultar na criação de hemoglobinas S, que irão alinhar-se em polímeros, alterando a morfologia das hemácias, deixando os em forma de foice.

Também foi possível reconhecer que o traço falciforme ou heterozigoto “Hb^AHb^S” é uma característica genética que não tem anormalidades físicas e nem oferece impedimentos para que os seus portadores vivam uma vida plena e que a identificação do portador de traço falcêmico é de grande relevância para a saúde pública, por estar intimamente relacionado ao risco de nascimento de crianças com a forma homozigota da doença “Hb^SHb^S”, tornando-se importante neste contexto o aconselhamento genético destes indivíduos, visando o esclarecimento e orientações quanto aos riscos na geração de filhos em que ambos os pais são portadores de traço falciforme.

Por fim, ressaltamos a importância do uso de modelos didáticos, pois permitiram que os licenciandos relacionassem a teoria à prática, proporcionando autonomia na construção dos conhecimentos e se constituindo em uma das ferramentas pedagógicas que pode ser utilizada pelo docente como tema de pesquisa científica, tornando o conhecimento mais atrativo e

acessível aos licenciandos, pois, permitiu uma melhor visualização e aproximação dos conceitos utilizados. Espera-se que atividades com esse tipo de metodologia sejam mais abordadas e praticadas, de forma que torne o ensino de genética mais motivador e dinâmico, atraindo ainda mais a curiosidade e tornando os alunos mais presentes e participativos nas salas de aula.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALENCAR, S. S. et al. Complicações clínicas mais prevalentes em pacientes portadores de doença falciforme de uma cidade de médio porte de Minas Gerais, Brasil. *Revista Médica de Minas Gerais*. v. 25, n. 2. 2015. p. 162-168, 2005.
- BRASIL, Ministério da Educação, Secretaria de Educação Média e Tecnológica - SEMTEC. *Parâmetros Curriculares Nacionais para o Ensino Médio*. Brasília: MEC. (1999).
- BRASIL. *Manual de educação em saúde: autocuidado na doença falciforme*. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada, 2008.
- BRASIL. **Doença Falciforme Conhecer Para Cuidar**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. 2015.
- BRAUNSTEIN, E. Anemia falciforme. *Manual msd versão saúde para a família*, 2021.
- BRUNETTA, D. M. et al. Manejo das complicações agudas da doença falciforme. *Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto*, v. 43, n. 3, p. 231-237, set. 2010.
- BRUNONI, D. *Aconselhamento Genético*. Ciência Saúde Colet. 2002.
- CAVALCANTE, D.; SILVA, A. Modelos didáticos e professores: concepções de ensino aprendizagem e experimentações. In: XIV Encontro Nacional de Ensino de Química, Curitiba, UFRP. 2008.
- CORAZZA-NUNES, M. J. et al. (2006). Implicações da mediação docente nos processos de ensino e aprendizagem de biologia no ensino médio. *Revista Electrónica de Enseñanza de las Ciencias*, 5(3), 522-533.
- COSTA, F. F. Anemia falciforme. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. *Hematologia: fundamentos e prática*. 1. ed. São Paulo: Atheneu; 2004
- CRUZ, T. C.; ANTUNES, L. Fisiopatogenia e métodos diagnósticos das anemias hemolíticas: uma revisão integrativa. *Porto Alegre: Revista Saúde de desenvolvimento Humano*, v.6, n.2, p.49-61, 2018.
- DOFMAN, B. R. *Pensar sem palavras ou a biologia do desenho*. Curitiba. (2007).
- FELIX, A. A. et al. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. São Paulo, v. 32, n. 3, p. 203-208, 2010.
- FERREIRA, R. F.; GAUVÊA, C. M. C. P. Recentes avanços no tratamento da anemia falciforme. *Revista Médica de Minas Gerais, Universidade Federal de Alfenas*, v. 28, 2018.
- GALIZA-NETO, G.C., PITOMBEIRA, M.S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *J Bras Patol Med Lab*. 2003; 39:51-6.

- GARDNER, E. J.; SNUSTAD, D. P. *Genética*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986.
- GRIFFITHS, A. J. F; WESSLER, S. R; LEWONTIN, R. C.; CARROLL, S. B. *Introdução à Genética*. 11^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
- GOMES, L. M. X. et al. Acesso e assistência à pessoa com anemia falciforme na Atenção Primária. *Acta Paulista de Enfermagem*. São Paulo, v. 27, n. 4, p. 348-49 355, agosto. 2014.
- GUALANDRO, Sandra F. M. A associação anemia falciforme e hemoglobina fetal. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, v. 31, n. 6, p.403-404, 01 nov. 2009.
- GUERRA, Marcelo S. dos. *Introdução à citogenética geral*. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1988.
- GUILHERME, C. B.; SILVA, M. A. P. M; GUIMARÃES, W. R. N. Análise de Propostas de Ensino de Genética através do uso de modelos didáticos. In: COLÓQUIO INTERNACIONAL. EDUCAÇÃO E CONTEMPORANEIDADE, 4. 2012, São Cristóvão. *Anais Eletrônicos ... Sergipe*, 2012.
- GUIMARÃES, E. M.; FERREIRA L. B. M. O uso de modelos na formação de professores de Ciências. 2º ENCONTRO REGIONAL SUL DE ENSINO DE BIOLOGIA, 3ª JORNADA DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS DA UFSC. *Anais...* Florianópolis, novembro de 2006.
- INIGUEZ, E. D. et al. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatias en la comunidad autónoma de Madrid. Estudio piloto. *MEDICINA FETAL Y NEONATOLOGÍA*. *An Pediatr. Madrid. España*, v. 58, n. 2, p.146-55, fev. 2003.
- IVO, M. L.; CARVALHO, E. C. In: IVO, M. L. et al. *Dimensões do processo de cuidar em enfermagem*. Campo Grande: UFMS, p. 281-322, 2004.
- JUSTINA, L. A. D.; FERLA, M. R. A utilização de modelos didáticos no Ensino de Genética: exemplo de representação de compactação do DNA eucarioto. *Arquivos 83 do Museu Dinâmico Interdisciplinar, Maringá*, v.10, n.2, p.35-40, 2006.
- KOCH, A. A. et al. HUMAN GENOME EPIDEMIOLOGY HuGE REVIEWS: Sickle Hemoglobin (Hb S) Allele and Sickle Cell Disease: A HuGE Review. *American Journal of EPIDEMIOLOGY*. v. 151, n. 9, p. 839-845, 2000.
- LOBO, C. L. C., BUENO, L. M.; MOURA, P., ODEGA, L. L.; CASTILHO, S.; CARVALHO, S. M. F. Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. *Rev. Panam. Salud Publica*. 2003; 13(2/3).
- LOBO, C. et al. Crises dolorosas na doença falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, p. 247-258, set. 2007.
- MANUAL DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE DOENÇA FALCIFORMES. - Brasília: ANVISA, 2001. 142p. ISBN 85-88233-04-5.

MARTINEZ, Emanuel R. M.M; FUJIHARA, Ricardo. T; MARTINS, César. Show da genética: um jogo interativo para o ensino de genética. *Genética na Escola, Botucatu*, v. 3, n. 1, p.1-3, 2008.

MEDEIROS, M. O.; ALVES, S. M.; KIMURA, M. T.; SOUZA, E. A. Proposta de modelo didático como facilitador do ensino de genética de populações no Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas da UFR/MT. *Biodiversidade* - v.20, n.2, 2021a - pág. 215 – 235.

MEDEIROS, M. O.; ALVES, S. M.; KIMURA, M. T.; SOUZA, E. A. Utilização prática de um modelo didático simulando uma técnica de bandas do DNA para estudo comparativo do vínculo genético humano aplicado aos estudantes de Licenciatura em Ciências Biológicas da UFR/MT. *Revista Biodiversidade* - v.20, n.3, 2021b - pág. 49 - 71.

MEDEIROS, M. O.; ALVES, S. M.; KIMURA, M. T.; SOUZA, E. A. O uso de modelo representativo aplicado no curso de Licenciatura em Ciências Biológicas da UFR/MT de como a seleção natural age sobre as variações genéticas do inseto após o uso de inseticida. *Revista Biodiversidade* - v.21, n.1, 2022a - pág. 182 – 207.

MEDEIROS, M. O.; ALVES, S. M.; KIMURA, M. T. O uso de representações didáticas como suporte a aprendizagem de probabilidades aplicadas ao estudo da genética no curso de Licenciatura em Ciências Biológicas da UFR/MT. *Revista Biodiversidade* - v.21, n.2, 2022b - pág. 83 – 109.

MEDEIROS, M. O.; ALVES, S. M.; KIMURA, M. T. Modelo didático aplicado no curso de Licenciatura em Ciências Biológicas da UFR/MT para a compreensão da interação entre a análise combinatória e o estudo genético de uma ninhada de *Athene cunicularia* (coruja-buraqueira). *Revista Biodiversidade* - v.21, n.3, 2022c - pág. 2 – 25.

MEDEIROS, M. O.; ALVES, S. M.; KIMURA, M. T. Modelo didático aplicado no curso de Licenciatura em Ciências Biológicas da UFR/MT para o estudo de genética de populações ligado ao caso de alelismo múltiplo que envolve a cor da pelagem em coelhos – *Oryctolagus cuniculus*. *Revista Biodiversidade* - v.21, n.4, 2022d - pág. 2 – 23.

MEDEIROS, M. O.; ALVES, S. M.; KIMURA, M. T. Modelo didático aplicado no curso de Licenciatura em Ciências Biológicas da UFR/MT para interpretação genotípica do tipo sanguíneo deduzido pela sequência hipotética de DNA. *Revista Biodiversidade* - v.22, n.1, 2023 - pág. 33 – 52.

MEDEIROS, M. O.; ALVES, S. M.; KIMURA, M. T. Utilização prática de um modelo didático simulando aplicações do sequenciamento de DNA e sua importância no reconhecimento das relações de parentesco entre bebês recém-nascidos e parturientes. *Revista Biodiversidade* - v.22, n.4, 2023 - pág. 65 – 86.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde (Org.). **Doença Falciforme: Saiba o que é e onde encontrar tratamento.** Brasília. 2012a..

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde (Org.). **Doença Falciforme Úlceras: Prevenção e Tratamento.** Brasília. 2012b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde (Org.). **Doença falciforme: Conhecer para cuidar**. Brasília. 2015.

MORAES, K. C. M., GALIOTI, J. B. A doença falciforme: um estudo genético-populacional a partir de doadores de sangue em São José dos Campos, São Paulo, Brasil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, v. 32, n. 4, p. 286-290, 2010.

MURAO, M.; FERRAZ, M. H. C. Traço falciforme: heterozigose para hemoglobina S. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, p. 223-225, set. 2007.

NASCIMENTO, R. G. et al. (2020). Prática lúdica ‘DNA recombinante’ e sua influência na percepção e no conhecimento de estudantes sobre biotecnologia e enzimas de restrição. *Experiências em Ensino de Ciências*, 15(20), 262-282.

ORLANDO, T. C. et al. Planejamento e aplicação de modelos didáticos para abordagem de biologia celular e molecular no ensino médio por graduandos de ciências biológicas. *Revista brasileira de ensino de bioquímica e biologia celular*. n. 1, 2009.

PAIVA e SILVA, R. B. de et al. A anemia falciforme como problema de saúde pública no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 54-58, 1993.

RAMALHO, A. S. As hemoglobinopatias hereditárias. Um problema de Saúde Pública no Brasil. Ribeirão Preto, Editora da Sociedade Brasileira de Genética, p. 119 - 128, 1986.

RAMALHO, A. S.; MAGNA, L. A.; SILVA, R. B. P. A Portaria MS nº 822/01 e a triagem neonatal das hemoglobinopatias. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2002.

RAMALHO, A. S.; MAGNA, L. A.; PAIVA, E.; SILVA, R. B. A portaria no 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2003; 19(4): 1195-9.

RAMALHO, A. S.; MAGNA, L. A. Aconselhamento genético do paciente com doença falciforme. *Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia*, Campinas, v. 29, n. 3, p.229-232, 15 ago. 2007.

RAMALHO, M. A. P.; SANTOS, J. B.; PINTO, C. A. B. P.; SOUZA, E. A.; GONÇALVES, F. M. A.; SOUZA, J. C. *Genética na Agropecuária*. 5. ed. Minas Gerais, Editora Lavras, 2012.

ROCHA, H. *Anemia falciforme*. Rio de Janeiro: Rubio, 2004.

RODRIGUES, D. O. W. et al. DIAGNÓSTICO HISTÓRICO DA TRIAGEM NEONATAL PARA DOENÇA FALCIFORME. *Aps*, Juiz de Fora, v. 13, n. 1, p.34-45, mar. 2010.

RUIZ, M. A.; GUERRA, C. C.; NAOUM, P. C. Detecção de hemoglobinas anormais em sangue de cordão de recém-nascidos na cidade de Santos, SP, através de eletroforese em gel de ágar amido. *Bol Soc Bras Hematol Hemot*. 1986;8(137):8-13.

SABINO, M. F.; GRADELLA, D. B. T. Perfil epidemiológico de pacientes internados por doença falciforme no estado do Espírito Santo, Brasil (2001-2010). Espírito Santo: Rev. Bras. Pesq. Saúde, v.18, n.2, p.35-41, 2016.

SILVA, R. B. P.; RAMALHO, A. S. Riscos e benefícios da triagem genética: o traço falciforme como modelo de estudo em uma população brasileira. *Cad Saude Publica* [periódico na Internet]. 1997.

SILVA, J. S.; FONTES, L. S. "Combatendo os nematelmintos parasitas": jogo didático para facilitar a aprendizagem. *Revista Eletrônica Ensino, Saúde e Ambiente*, 10, 127-143. (2018).

SIGNORELLI, A. A. F. et al. Pain measurement as part of primary healthcare of adult patients with sickle cell disease. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. São José do Rio Preto, v. 35, n. 4, p. 272-277, 2013.

SILVA-PINTO, A. C. et al. Clinical and hematological effects of hydroxyurea therapy in sickle cell patients: a single-center experience in Brazil. *São Paulo Medical Journal*. São Paulo, v. 131, n. 4, p. 238-243, 2013.

SILVA, I. F. et al. Anemia Falciforme: Fisiopatologia, Manifestações Clínicas e Métodos de Diagnóstico. Uma Revisão Bibliográfica. *In: SIMPÓSIO DE TCC, 14.; SEMINÁRIO DE IC, 7., [s.l.] 2018. Anais... Faculdade ICESP, n 14, p 286-293, 2018.*

SOARES, L. F. et al. Prevalência de hemoglobinas variantes em comunidades quilombolas no estado do Piauí, Brasil. *Ciência Saúde Coletiva*, [s.l.], v. 22, n. 11, 2017.

TEMP, D. S.; BARTHOLOMEI-SANTOS, M. L. Desenvolvimento e uso de um modelo didático para facilitar a correlação genótipo-fenótipo. *Revista Electrónica de Investigación em Educación en Ciencias-REIEC*. V. 8 N .2. 2013.

VERRASTRO, T.; LORENZI, T.F.; WENDEL- NETO, S. Hematologia e hemoterapia – Fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica. São Paulo: Atheneu, 2005.

ZAGO M.A, FALCÃO RP, PASQUINI R. **Tratado de hematologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2013.