

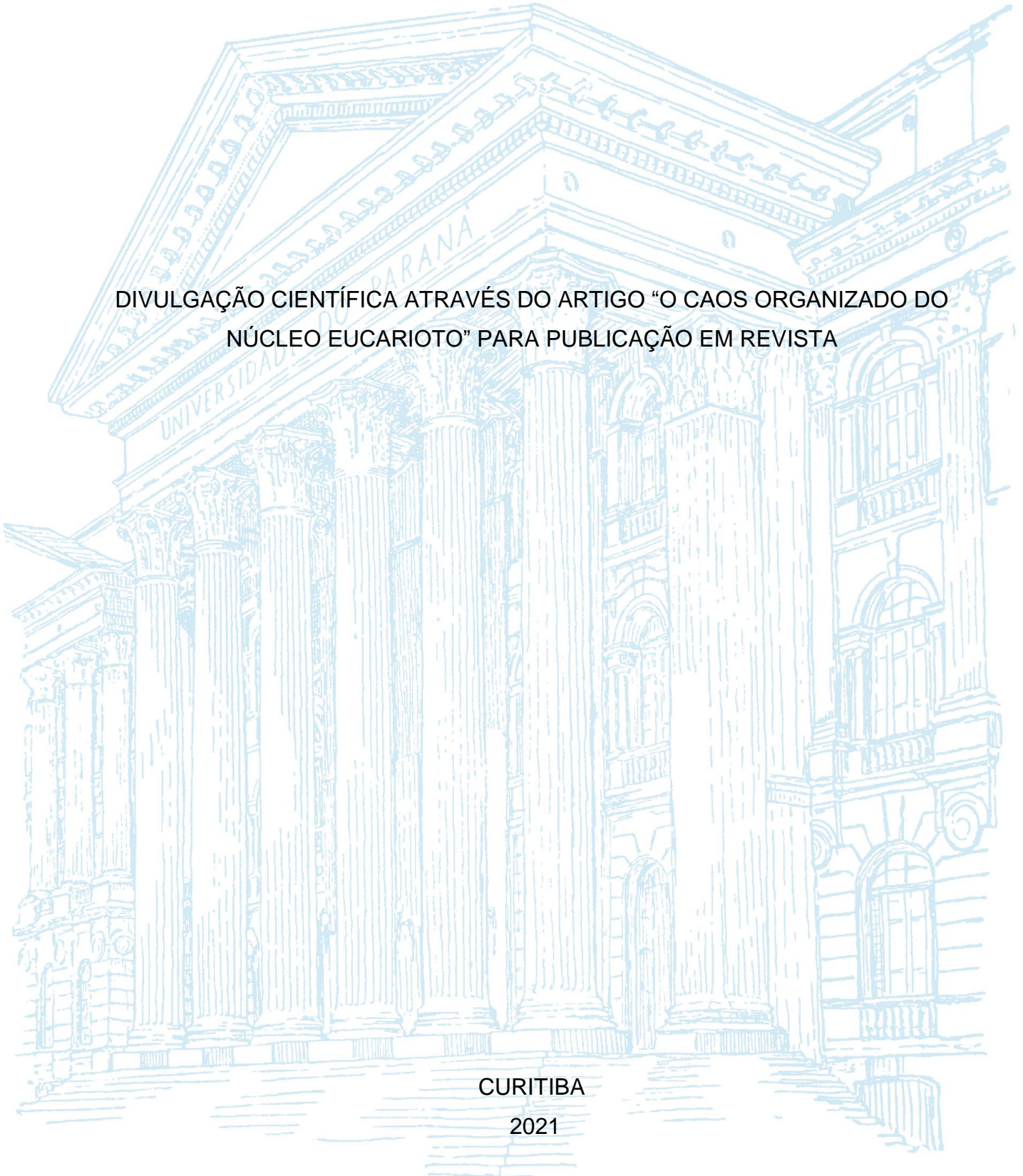
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

AUGUSTO CESAR ROSATI

DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA ATRAVÉS DO ARTIGO “O CAOS ORGANIZADO DO  
NÚCLEO EUCARIOTO” PARA PUBLICAÇÃO EM REVISTA

CURITIBA

2021



AUGUSTO CESAR ROSATI

DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA ATRAVÉS DO ARTIGO “O CAOS ORGANIZADO DO  
NÚCLEO EUCARIOTO” PARA PUBLICAÇÃO EM REVISTA

Monografia apresentada ao Curso de Ciências Biológicas, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas, Departamento de Genética, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Pacheco Bruschi

CURITIBA

2021

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer aos meus pais, Antônio Cesar Rosati e Liliana Obrecht Rosati, por todo amor, cuidado e carinho durante a minha trajetória na graduação. O apoio de vocês foi fundamental em minha vida. Ao meu irmão, Henrique Rosati, a quem eu mais admiro no mundo, desejo sempre o melhor.

Ao meu orientador, minha gratidão eterna, não só por tornar esse trabalho possível, como também acreditar em meu potencial. A todos os meus amigos que direta ou indiretamente participaram da minha formação, um grande obrigado.

“Nothing in Biology Makes Sense Except in the Light of Evolution”.

Theodosius Dobzhansky

## RESUMO

A divulgação científica é um instrumento chave para melhorar a educação em uma sociedade, cabendo a educação o dever de conseguir adequar uma linguagem direcionada ao público não familiarizado com termos técnicos e especializados. Portanto, é preciso definir um modelo de comunicação pública que se adeque a proposta do assunto a ser ensinado. A internet tem se provado um modelo adequado para a tarefa, muito devido a sua acessibilidade ao público em geral. Porém, a quantidade de informações incorretas disponíveis são inúmeras e deve se estabelecer critérios rígidos para formar fontes de referência confiáveis. As fontes mais comuns geralmente estão associadas a repositórios institucionais de Universidades Federais e revistas científicas. Dentro do ensino de biologia, e mais precisamente na área de genética, uma revista científica nacional de destaque é a “Genética na Escola”. Com critérios avaliativos coerentes e publicações semestrais na Sociedade Brasileira de Genética, a revista foi escolhida para submissão do artigo “O caos organizado do núcleo eucarioto”, desenvolvida para contribuir na divulgação científica em ensino de genética. O tema territórios cromossômicos está na fronteira do conhecimento na área de Genética e sua compreensão exige vários outros conceitos-chave. Assim, o manuscrito foi delineado a fim de providenciar uma leitura simples e direta, contextualizando os leitores sobre os aspectos históricos que permearam as descobertas experimentais sobre o assunto, o desenvolvimento conceitual e as implicações desses conceitos para a estrutura e funcionamento correto das células eucariotas. Espera-se que o artigo possa servir como material de apoio para professores da rede básica de ensino se atualizarem no tema e para que graduandos possam acessar previamente para embasar seus estudos sobre o funcionamento nuclear.

Palavras-chave: Divulgação científica. Ensino de Genética. Núcleo Interfásico. Territórios Cromossômicos.

## ABSTRACT

Scientific dissemination is a key instrument to improve education in a society, with education having the duty of achieving a language aimed at the public not familiarized with technical and specialized terms. Therefore, it is necessary to define a public communication model that fits the proposal of the subject to be taught. The internet has proven to be a suitable model for this task, largely due to its accessibility to the general public. However, the amount of incorrect information available is numerous and strict criteria must be formed for the mentioned reference sources. The most common sources are usually associated with institutional repositories of Federal Universities and scientific journals. Within the teaching of biology, and more precisely in the genetics area, a prominent national scientific journal is "Genetics at School". With coherent evaluated criteria and biannual publications in the Brazilian Society of Genetics, the journal was chosen for submission of the article "The organized chaos of the eukaryotic nucleus", developed to contribute to scientific dissemination in genetics teaching. The topic of chromosomal territories is at the frontier of knowledge in the field of Genetics and its understanding requires several other key concepts. Thus, the manuscript was designed in order to provide a simple and direct reading, contextualizing the readers about the historical aspects that permeated as experimental discoveries on the subject, the conceptual development and received as these concepts for the structure and correct functioning of eukaryotic cells. It is hoped that the article will serve as support material for teachers in the basic education network to update themselves on the subject and for trainees to be able to access it beforehand to base their studies on nuclear functioning.

Keywords: Scientific dissemination. Genetics teaching. Interphase nucleus.  
Chromosome territories.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DE UM NÚCLEO INTERFÁSICO DE CÉLULA EUCARIÓTICA.....**Erro! Indicador não definido.**8

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1–DESCRIÇÃO DOS SUBCOMPARTIMENTOS NUCLEARES MAIS CONHECIDOS E SUAS RESPECTIVAS FUNÇÕES **Erro! Indicador não definido.**

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DA REVISTA “GENÉTICA NA ESCOLA .....	32
---	----

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	16
2	MATERIAL E MÉTODOS.....	17
3	RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	31
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	34
	REFERÊNCIAS .....	35

## 1 INTRODUÇÃO

Divulgação científica é, no termo mais simples e reduzido possível, a popularização da ciência. Contribui diretamente na inclusão do cidadão aos debates específicos de temas científicos que impactam nas atividades diárias, como doenças, poluição, alterações climáticas, remédios (VICENTE; CORREA; SENA, 2015). Para trabalhar com divulgação científica se faz necessário uma linguagem formal, porém acessível ao público leigo à profundidade dos assuntos científicos. Por isso o desafio do divulgador se torna minimizar os detalhes e focar na facilitação da mensagem, de maneira simples e interessante, geralmente expandido a visão geral do assunto (SANTOS, 2011). Também é preciso estar em constante atualização, utilizar as versões mais recentes dos livros e textos escritos em revistas conceituadas, pois as mudanças na ciência são imprevisíveis. Além de se atentar a confiabilidade dos recursos utilizados, pois nada impede de alguém ler sobre determinado assunto e acreditar ter o domínio para escrever a respeito, demonstrando a urgência em filtrar fontes seguras de informação.

Entre os meios de divulgação científica estão os jornais, rádios, televisão, documentários, canais de Youtube e artigos. Antigamente o acesso era mais restrito, se não fosse por professores em sala de aula, seria algum documentário na TV ou colunista de sessão sobre ciência. À medida que a tecnologia se tornou instrumento de facilitação, trouxe uma melhoria gradativa no contato com divulgação científica nos últimos anos, alavancado principalmente pela internet. Com seu poder global, guiado pela democratização, é a ferramenta com maior potencialidade para facilitar e ampliar a disseminação da maior parte das informações (CANABARRO, 2014).

Também com relação à internet, os serviços das bibliotecas universitárias se tornam um meio de divulgação científica geralmente confiável, favorecendo não só o público interno (aqueles ligados à universidade) como o público externo. Esses serviços reúnem teses e monografias, que passam por revisão antes de serem inseridos no sistema. Quanto mais os professores de escolas públicas ou particulares, utilizam dessas bibliotecas em aula, incentivam uma maior aproximação dos alunos com um recurso que acreditam ser seguro para ser usado em pesquisas de trabalho. Entre as publicações mais utilizadas em trabalhos de escola podemos citar artigos de revisão, estudos de caso, teses de mestrado e doutorado (SOUZA, 2021).

Um artigo de revisão, por exemplo, costuma ser requisitado para disciplinas envolvendo conceitos difíceis de ser assimilados por outras vias (livros, por exemplo), na qual o aluno busca resumos bem explicados. Das temáticas voltadas para Biologia, autores tem atribuído à assuntos voltados ao ensino de Genética como sendo ranqueada entre as temáticas mais difíceis de aprender (RESENDE; KLAUTAU-GUIMARÃES, 2011). Isso está ligado com a dificuldade de visualizar as estruturas básicas envolvidas, dificultando ainda mais a compressão da extensão do conteúdo. Fora também a falta de preparo existente para formação de futuros cientistas no país (RESENDE; KLAUTAU-GUIMARÃES, 2011). Por isso, a indicação coerente seria fomentar a leitura dos artigos científicos disponibilizados na internet. Sobre artigos científicos de fonte confiáveis, publicados para o ensino de genética existem aqueles publicados pela Sociedade Brasileira de Genética, Revista Genética na Escola, Revista Brasileira de Ensino de Bioquímica e Biologia Molecular, publicações dos Anais do I Encontro Nacional de Ensino de Biologia e III Encontro Regional de Ensino de Biologia da Regional RJ/ES (MELO; CARMO, 2009).

Frente a essas dificuldades de ensinar genética e no contexto de divulgação científica, o objetivo do presente documento é desenvolver um artigo científico voltado para divulgação científica no Brasil e se ele está dentro dos padrões para ser publicado na revista “Genética na Escola”. Entre as exigências da revista está a de utilizar como fonte do texto o tipo Times New Roman número 12, espaço duplo, com margem de 2,5 cm e páginas tamanho A4 (GENÉTICA NA ESCOLA, 2021).

## **2 MATERIAL E MÉTODOS**

O artigo a seguir foi desenvolvido por Augusto Cesar Rosati (aluno de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná), e Daniel Pacheco Bruschi (professor do departamento de genética na mesma universidade), buscando a melhor forma de transmitir as informações, dentro da proposta de divulgação científica comentada na sessão anterior:

## **O caos organizado do núcleo eucarioto**

Augusto Cesar Rosati<sup>1</sup>, Daniel Pacheco Bruschi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Acadêmico de graduação do curso de Ciências Biológicas. Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba, Paraná, Brasil.

<sup>2</sup>Laboratório de Citogenética Evolutiva e Conservação Animal (LabCECA). Departamento de Genética. Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba, Paraná, Brasil.

Se pudéssemos romper sutilmente um núcleo interfásico de uma célula eucariota, por exemplo da espécie humana, perceberíamos que cada uma das 46 moléculas de DNA (23 pares de cromossomos homólogos) estaria empacotada individualmente em um complexo formado por proteínas histônicas e não-histônicas, em um arranjo denominado de cromatina. Alterações na estrutura da cromatina estão associadas à replicação do DNA, divisão celular e à expressão gênica, atuando como um dos pilares na eficácia, precisão e velocidade desses processos. Tamanha complexidade também vista no tamanho das moléculas geradas, pois, para se ter uma ideia, se todos os nossos 46 cromossomos fossem conectados a fim de formar uma única cadeia de DNA, seu tamanho total seria o equivalente a 2,3 metros e tudo isso ainda compactados em um núcleo celular com 6 micrometros de diâmetro.

Como um grande e verdadeiro desafio geométrico, organizar todo esse volume de DNA dentro do restrito espaço do núcleo de uma célula, de forma que tal organização permita a correta expressão dos genes demanda uma refinada engenharia intranuclear. Ao contrário do que poderíamos imaginar, o núcleo não é um emaranhado de moléculas de DNA aleatoriamente distribuídas, mas sim, um espaço extremamente compacto e bem-organizado, como um grande quebra-cabeças tridimensional. A esta distribuição não-aleatória de cada molécula de DNA (cromossomo) dentro do núcleo interfásico denominamos de TERRITÓRIOS CROMOSSÔMICOS.

### O núcleo interfásico: uma breve história

A característica mais marcante das células eucarióticas é a presença de um núcleo delimitado por uma dupla camada lipoprotéica (envoltório nuclear), separando o material genético do conteúdo citoplasmático. O núcleo foi detalhado inicialmente pelo botânico escocês Robert Brown em 1831, que nomeou a estrutura comparando a uma semente, enquanto examinava uma suspensão aquosa de grãos de pólen no microscópio. Apesar da descoberta, os mecanismos e mais detalhamento do núcleo só foram detalhados em 1871 com Friedrich Miescher, quando a partir de leucócitos presentes em ligaduras de feridas infectadas, isolou-se os núcleos destas células. Mais tarde, a descrição das organelas celulares e do cromossomo (Walther Flemming em 1882) permitiram a criação de diversos conceitos para compreensão do funcionamento nuclear e dentre eles, a arquitetura nuclear.

A organização territorial dos cromossomos na interfase constitui uma característica básica da arquitetura nuclear e foi primeiramente sugerida em núcleos de células animais por Carl Rabl, no final do século XIX. Entretanto, o termo “território cromossômico” foi proposto por Theodor Boveri em 1887, em seus estudos utilizando lombrigas de cavalos *Ascaris megalocephala*. Esse nematódeo foi escolhido por causa do seu pequeno número cromossômico ( $n = 2$ ), que permitiu que este Autor pudesse também perceber a importância do centrôssomo na divisão celular e fertilização. Ele conseguiu provar a individualidade do cromossomo ao observar que os lóbulos formados nas extremidades dos cromossomos reaparecem nas mesmas posições durante as divisões seguintes. Na publicação de 1909, Boveri supôs que os cromossomos foram “transformados” em um território cromossômico no próprio sítio nuclear durante a interfase. Neste aspecto, Boveri estava falando sobre os níveis de condensação que

cada molécula de DNA adquire ao longo do ciclo celular até alcançar seu máximo grau de condensação, conhecido como cromossomo metafásico.

A proposta de Boveri foi revisitada mais tarde (1977) por Stephen M. Stack, David B. Brown e William C. Dewey, através de um processo envolvendo o esmagamento de células fixadas de pontas das raízes de cebola (*Allium cepa*) e de células de hamster chinês fixadas em ácido acético. Ambos os preparados foram tratados com soluções salinas de NaOH e corante Giemsa. O processo produziu aglomerados de cromatina condensada, o que se acreditou refletir cromossomos interfásicos, levando aos autores concluir que os cromossomos permanecem em domínios distintos durante a interfase. Mais tarde, também utilizando células de hamster chinês, os pesquisadores Christian Zorn, Jurgen Zimmer e os irmãos Thomas e Christoph Cremer, alvejando regiões específicas do núcleo com um micro-laser observaram o nível de dano aos cromossomos. Os autores conseguiram demonstrar que o dano ao DNA causado pelos raios micro-laser não foram distribuídos aleatoriamente entre os cromossomos, mas sim limitado a alguns pares de cromossomos e nestes pares, apenas ocorriam em algumas regiões. Esses dados levaram os investigadores a presumir que cada um dos cromossomos deve ser restritos aos seus territórios cromossômicos específicos. Em outras palavras, a organização dos cromossomos individuais em territórios estava claramente delineada, permitindo a exposição somente de algumas sequências de DNA ao dano causado pelo micro-laser, possivelmente, aquelas presentes na superfície do respectivo território.

Apesar destas evidências indiretas acumuladas por experimentos independentes, a visualização direta de um território cromossômico só foi possível por meio da técnica de hibridização *in situ* durante a metade de 1980, nos experimentos de Margit Schardin, Thomas Cremer, H. D. Hager e M. Lang. Esses pesquisadores utilizaram células híbridas (hamster chinês e humano) que continham poucos cromossomos humanos (11, 17 e X), para os quais sondas cromossomo-específicas permitiam a detecção completa destes cromossomos no

núcleo interfásico. Após a hibridização dessas sondas, as áreas nucleares ocupadas por cada um desses cromossomos ficaram visíveis ao microscópio de epifluorescência. As regiões específicas que esses sinais de hibridização ocupavam no núcleo foram uma evidência direta desta distribuição não-aleatória dos cromossomos no núcleo interfásico (territórios nucleares).

Cremer & Cremer (2006) postulavam que esse território específico de cada cromossomo seria organizado como uma rede de grossos feixes de cromatina permeados por um espaço intercromatina, em um arranjo molecular tridimensional. Para provar este arranjo espacial dos territórios cromossômicos foram desenvolvidos protocolos de 3D-FISH por Thomas e Marion Cremer, o que serviu de modelo nos futuros estudos sobre a arquitetura e organização nuclear. Assim, atualmente, o termo Território Cromossômico (TC) pode ser entendido como sendo o espaço sub-nuclear limitado, em que cromossomos individuais no núcleo interfásico ocupam não-casualmente (Cremer & Cremer 2010). A partir dos estudos de Cremer & Cremer muitos estudos voltados à compreensão da organização interna no núcleo tem permitido novas e promissoras descobertas neste campo de estudo.

Hoje se sabe que além de cada cromossomo ocupar um território nuclear específico, existem outros compartimentos subnucleares (ou domínios nucleares) definidos por meio de suas composições moleculares e organizados funcionalmente. Entre eles podemos citar o Nucléolo, Nuclear Speckles (ainda sem tradução para o português), os Corpos de Cajal, GEMs e Corpos PML (Proteína de Leucemia Promielocítica) (Quadro 1). Um dos mais visíveis compartimentos subnucleares é o nucléolo, que pode ser observado inclusive em microscopia de luz por diferença de difração. O nucléolo agrupa as regiões cromossômicas que contêm genes para a síntese de RNA ribossomal (rRNA 5,8S, 18S e 28S). Os domínios de cromatina associados ao nucléolo interagem com o território cromossômico para facilitar um aumento na concentração de proteínas e de RNAs ribossomais precursores confinados neste

subcompartimento nuclear, afinal, é no nucléolo que ocorre todo o processo de reunião das moléculas de rRNAs e proteínas ribossomais que irão ser compor as subunidades ribossomais.

O que determina a posição dos cromossomos nos seus respectivos territórios?

A resposta desta pergunta tem sido alvo de estudo e algumas hipóteses têm sido levantadas. Para os pesquisadores, um fator que parece interferir na posição ocupada por cada TC parece ser devido ao seu tamanho e densidade gênica. Baseado nesta hipótese, cromossomos ricos em genes teriam preferência por ocupar TCs no interior do núcleo enquanto cromossomos pobres em genes ocupariam as regiões mais periféricas no núcleo. Essa sugestão é baseada na comparação entre a posição ocupada pelo cromossomo 18 humano (considerado pobre em genes e rico em heterocromatina constitutiva), tipicamente encontrado na periferia nuclear, e pelo cromossomo 19 (ricos em genes e portanto, rico em eucromatina) que está posicionado no interior nuclear. Ambos os cromossomos têm relativamente o mesmo tamanho, porém o cromossomo 18 é levemente maior, com 85 Mpb e 261 genes, enquanto o cromossomo 19 tem 67 Mbp e 1357 genes.

A organização do núcleo é tridimensional e não podemos esquecer desta premissa para entender a organização de um TC. Foi justamente baseada nesta premissa que, o casal Cremer viria a propor o modelo TC-CI (território cromossômico – compartimento intercromatina). Neste modelo, a arquitetura tridimensional dos TCs lembra uma esponja construída a partir de domínios de cromatina. De acordo com o modelo, genes silenciados a longo prazo ou permanentemente devem estar localizados no interior desses domínios da cromatina compactada (heterocromatina), que estão inacessíveis a maquinaria de transcrição, ou seja, estão fisicamente separados dos genes ativos permanentes, posicionados em diferentes compartimentos da cromatina. Um gene transcrito pode estar dentro do interior do TC, mas ainda na superfície da cromatina, com direto acesso ao compartimento da intercromatina (CI). Um TC tem em torno de 100 Kpb (quilo pares de bases) domínios em

loop de cromatina, que pode se configurar dependendo do status de seus genes (ativo ou inativo). O modelo também postula que existe um espaço com DNA livre separando os domínios de cromatina compactada.

### Territórios cromossômicos são dinâmicos e fisiologicamente importantes

Engana-se quem acredita que a organização dos cromossomos dentro do núcleo interfásico e em seus TCs é estática. Estudos tem demonstrado que os territórios cromossômicos são dinâmicos, pois tanto a cromatina quanto os componentes não-cromáticos no núcleo interfásico podem mudar em associação com alterações na função celular. Proteínas nucleares motoras, como a acto-miosina, parecem atuar no reposicionamento temporários dos cromossomos em diferentes territórios como respostas fisiológicas celulares.

Algumas evidências têm suportado a ideia de que o posicionamento correto dos cromossomos em seus devidos territórios funcionais são fundamentais para o seu correto funcionamento e expressão gênica.

Os territórios cromossômicos adquirem formas específicas dentro dos núcleos e tem em seu interior uma rede de múltiplos canais ramificados interligados, expondo sequências gênicas para reguladores (seja ativador ou inibidor).

A técnica 3D-FISH para detectar genes individuais em células fixadas, indicou que a posição de um determinado gene em relação a outros genes ou compartimentos subnucleares pode mudar em diferentes estágios de ativação gênica ou durante a diferenciação celular. Mudanças dentro de cada território cromossômico e na expressão gênica estão relacionados com o processo de mielopoiese, na qual as células-tronco multipotentes limitam seu potencial

de diferenciação, gerando precursores que evoluirão para células totalmente diferenciadas. Para entender isso, vamos utilizar a posição do cluster de genes da cadeia pesada de imunoglobulina como exemplo. Esse cluster gênico localizado no cromossomo 22 transcreve para IgG, IgD, IgA, IgM e IgE, apresentando alta atividade transcricional em células plasmáticas. Quando observamos a posição deste cluster gênico em linfócitos B (célula completamente diferenciada) é possível evidenciar uma mudança de posição destes clusters em relação à sua posição em células indiferenciadas, da posição periférica em células não linfoides para o interior do núcleo em células pré-linfócito B.

Outra evidência de alterações temporais dos TCs está relacionada à resposta de danos ao DNA, particularmente quando se trata de quebras de dupla-fita ou de fita-simples. Entre os agentes que causam esse dano ao DNA está a cisplatina (substância utilizada na quimioterapia) e o peróxido de hidrogênio. Pesquisadores expuseram células humanas a esses dois reagentes e avaliaram os posicionamentos de cromossomos dentro do núcleo interfásico. Esses experimentos demonstraram que quando a molécula de DNA está lesionada, uma série de sinais moleculares resultam na interrupção temporária do ciclo celular para ativação do sistema de reparo de dano ao DNA e eventual reposição temporária do TC ocupado pelo cromossomo lesionado para que este possa ser reparado. Quando o DNA é reparado, as mudanças espaciais nos CTs são reversíveis (retornam as suas “posições nativas”).

Análises de células em condições patológicas são uma terceira fonte de evidência de que alterações incorretas na posição que os cromossomos ocupam no interior do núcleo podem resultar em efeitos patológicos nos organismos. Estudos tem demonstrado que vários casos de cânceres estão associados com a alta frequência de translocações, afetando o posicionamento espacial (forma) e expressão gênica (função) de um ou mais cromossomos envolvidos nos rearranjos. Alguns trabalhos apontam a translocação dos cromossomos 11 e 22 no aumento de risco de câncer de mama, como exemplo desse caso, na qual houve

alteração de TCs (embora se desconheça quais mecanismos estão mantendo a nova posição). Em casos de câncer de esôfago e estômago, foi considerado a hipótese de que os oncogenes CCND1 e HER-2/neu são realocadas do interior para a periferia dos territórios cromossômicos. Outro exemplo é de estudos em células cancerígenas da tireoide, nos quais frequentemente os mesmos pares e cromossomos estão rearranjados nessas células.

Essas evidências reforçam a importância do correto posicionamento dos cromossomos dentro do núcleo para seu correto funcionamento.

### Conservação evolutiva de TCs

Se os TCs são tão importantes funcionalmente e sua correta posição dentro do núcleo garante o correto funcionamento dos genomas, uma importante questão despertou a atenção dos pesquisadores: os TCs são evolutivamente conservados?

Um dos trabalhos mais notáveis nesse assunto é sobre a conservação evolutiva dos arranjos de territórios cromossômicos em núcleos celulares de primatas superiores (Simiiformes). Os pesquisadores escolheram linhagens celulares linfoblastóides (LCLs) de seres humanos e de sete outras espécies de primatas superiores que exibissem diferenças distintas em seu padrão de evolução cariotípica (cariótipos rearranjados). Foram estudados os TCs ocupados por cromossomos homólogos de gorilas, chimpanzés, orangotangos, gibão-de-mãos-brancas, sagui-cabeça-de-algodão, sagui-de-tufos-brancos e macaco-esquilo em relação a sua respectiva posição ocupada em núcleo de células humanas. Utilizando da técnica FISH foi possível delimitar os TCs e segmentos cromossômicos, homólogos para cromossomo 18 de *Homo sapiens* (HSA18) e o cromossomo 19 de *Homo sapiens* (HSA19),

em núcleos preservados tridimensionalmente dessas espécies. Os pesquisadores validaram suas observações por meio de modelos computacionais e matemáticos.

O resultado desse procedimento demonstrou que o padrão de distribuição radial distinto encontrado para TCs do cromossomo 18 e 19 em linfócito humano e nos núcleos das células linfoblastóides foram conservados nas cromatinas de HSA18 e HSA19 homóloga durante a evolução dos Simiiformes. Em todas as espécies analisadas essas cromatinas de HSA 18 homóloga foram encontradas na periferia nuclear, enquanto as cromatinas de HSA 19 homóloga foram encontradas em direção ao interior nuclear. O mais interessante é que esse padrão se manteve por pelo menos 30 milhões de anos, independente dos extensos rearranjos cromossômicos que ocorreram nesse grupo.

#### Perspectivas neste campo de estudo

Apesar dos avanços nos últimos anos no estudo do núcleo interfásico, é necessário ainda entender melhor sobre a dinâmica das redes intercromossomais, com a atenção voltada para as interações durante a diferenciação celular, ciclo celular e progressão de câncer. Algoritmos computacionais tem sido desenvolvidos com o objetivo de identificar um “código probabilístico de posição cromossomal” e prever como os diferentes tipos de interações intranucleares podem interferir na regulação global da expressão gênica.

Entender melhor a dinâmica dos territórios cromossômicos contribui para entender sobre controle genético e epigenético na arquitetura da cromatina ribossomal, por exemplo, e assim o controle na expressão de genes ribossomais no genoma humano. O modelo tridimensional dos TCs podem ser usados para compreender como os cromossomos

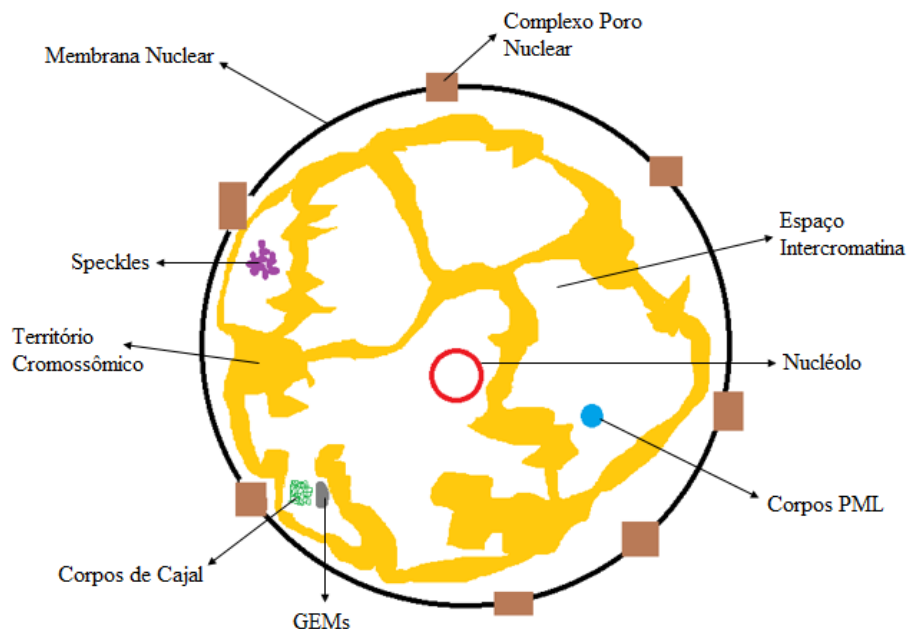
respondem a estímulos alterados, como no caso do câncer de mama e outras patologias, além de esclarecer questões de evolução cromossômica em diversos grupos de seres vivos.

Quadro 1 – Descrição dos subcompartimentos nucleares mais conhecidos e suas respectivas funções.

<b>Subcompartimento</b>	<b>Composição molecular</b>	<b>Tamanho/Formato</b>	<b>Função atribuída</b>	<b>Forma de detecção</b>
Nucléolo	Formados por proteínas ribossomais, genes de rDNA 45S (rDNA 5, 8S, 18S e 28S) e RNAs.	Estruturas densas, pequenas e esféricas com o tamanho variando de 0,2 a 3,5 $\mu\text{m}$ de diâmetro.	Formação de subunidades ribossomais, processamento de RNAs não-codificadores e participação na regulação do ciclo celular.	Imunocitoquímica de proteínas (Método Ag-NOR), FISH com sonda de rDNA.
Speckles	Formadas por grânulos de intercromatina.	Agrupamento de grânulos entre 20-25 nm cada, com formato irregular.	Gerar fatores de splicing do pré RNA mensageiro (como as snRNAs), proteínas que estão envolvidas na transcrição, no processamento da extremidade 3' do RNA e fosforilação reversível de proteínas.	Imunofluorescência, Microscopia Imunoelétrica.
Corpos de Cajal	Formado por proteínas p-80-coilina.	Possuem 0,2 a 1,0 $\mu\text{m}$ de diâmetro, podendo ser encontrados de um a dez por núcleo.	Produzir fatores envolvidos no processamento do pré-rRNA e maturação de pré-mRNA para histona assim como fatores de transcrição basais para RNA polimerase I, II e III, e telomerase.	Imunofluorescência, Western Blot.

GEMs	Caracterizados pelas proteínas de sobrevivência neuronal (SMN) e Gemin 2.	Estruturas relacionadas com os corpúsculos ou corpos de Cajal.	Montagem de snRNP (U1, U2, U4, U5 e U6).	Imunofluorescência, Imunocitoquímica de proteínas (utilizando anti SMN e anti Gemin 2), Western Blot.
Corpos PML	Formado pelas proteínas de Leucemia Promielocítica.	São estruturas esféricas no núcleo que podem medir até 1 µm de diâmetro.	Auxiliar na fosforilação, acetilação e ubiquitinação, além de degradar proteínas.	Imunofluorescência.

Figura 1 – Representação esquemática de um núcleo interfásico de célula eucariótica. Compartimentos Subnucleares e territórios cromossômicos. O esquema não está em escala. Fonte: o Autor.



Alvarenga, E. M. (2011). **Territórios heterocromáticos em *Triatoma infestans* Klug e *Panstrongylus megistus* (Burmeister) = composição, identificação de marcadores**

**epigenéticos e resposta a inibidores de deacetilases de histonas.** Disponível em: <[https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/CAMP\\_1c1d64fdb782a6b2b06b64c9f8fad565](https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/CAMP_1c1d64fdb782a6b2b06b64c9f8fad565)>. Disponível em 19/06/2021.

BIZARI, L., TAJARA, E. H., SILVA, A. E. Peripheral position of CCND1 and HER-2/neu oncogenes within chromosome territories in esophageal and gastric cancers non-related to amplification and overexpression. **Genetics and Molecular Biology**, v. 32, n. 2, p. 242-250, 2009.

BURROUGHS, A. F., ELUHU, S., WHALEN, D., GOODWIN, J. S., SAKWE, A. M., ARINZE, I. J. PML-Nuclear Bodies Regulate the Stability of the Fusion Protein Dendra2-Nrf2 in the Nucleus. **Cell Physiol Biochem**, v. 47, n. 2, p. 800-816, 2018.

CHARÓ, N. L., RODRÍGUEZ CESCHAN, M. I., GALIGNIANA, N. M., TONEATTO, J., & PIWIEN-PILIPUK, G. (2016). Organization of nuclear architecture during adipocyte differentiation. **Nucleus (Austin, Tex.)**, v. 7, n. 3, p. 249–269, 2016.

CMARKO, D., SMIGOVA, J., MINICHOVA, L., POPOV, A. Nucleolus: the ribosome factory. **Histol Histopathol**, v. 23, n. 10, p. 1291-1298, 2008.

CORPET, A., KLEIJWEGT, C., ROUBILLE, S., JUILLARD, F., JACQUET, K., TEXIER, P., LOMONTE, P. PML nuclear bodies and chromatin dynamics: catch me if you can!. **Nucleic Acids Research**, v. 48, n. 21, p. 11890–11912, 2020.

CREMER, T., CREMER, C. Chromosome territories, nuclear architecture and gene regulation in mammalian cells. **Nat Rev Genet**, v. 2, p. 292–301, 2001.

CREMER, T., CREMER, M., DIETZEL, S., MULLER, S., SOLOVEI, I., FAKAN, S. Chromosome territories – a functional nuclear landscape. **Current Opinion in Cell Biology**, v. 18, p. 307-316, 2006.

Cremer, T., & Cremer, M. (2010). **Chromosome territories.** Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a003889>>. Disponível em 13/05/2021.

FRITZ, A. J., BARUTCU, A. R., MARTIN-BULEY, L., VAN WIJNEN, A. J., ZAIDI, S. K., IMBALZANO, A. N., LIAN, J. B., STEIN, J. L., STEIN, G. S. Chromosomes at Work: Organization of Chromosome Territories in the Interphase Nucleus. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 117, n. 1, p. 9-19, 2016.

FRITZ, A. J., SEHGAL, N., PLISS, A., XU, J., & BEREZNEY, R. Chromosome territories and the global regulation of the genome. **Genes, chromosomes & cancer**, v. 58, n. 7, p. 407–426, 2019.

GALGANSKI, L., URBANEK, M. O., KRZYZOSIAK, W. J. Nuclear speckles: molecular organization, biological function and role in disease. **Nucleic Acids Research**, v. 45, n. 18, p. 10350–10368, 2017.

Gomes, C. H. R. (2013). **Construção de uma Biblioteca de Anticorpos ScFv Dirigidos Contra o Fator de Crescimento Vascular (VEGF).** Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/46/46131/tde-09082013-093807/publico/DissertDefendidaCarlosHenriqueRGomes.pdf>>. Disponível em 13/12/2021.

- KULASHRESHTHA, M., MEHTA, I. S., KUMAR, P., & RAO, B. J. Chromosome territory relocation during DNA repair requires nuclear myosin I recruitment to chromatin mediated by  $\gamma$ -H2AX signaling. **Nucleic acids research**, v. 44, n. 17, p. 8272–8291, 2016.
- MADERSPACHER, F. Theodor Boveri and the natural experiment. **Current Biology**, v. 18, n. 7, p. 279-286, 2008.
- MAO, Y. S., ZHANG, B., & SPECTOR, D. L. Biogenesis and function of nuclear bodies. **Trends in genetics**, v. 27, n. 8, p. 295–306, 2011.
- Parl F.F., Dupont W.D., Crooke P.S. (2019). **Interchromosomal Translocations as a Means to Map Chromosome Territories in Breast Cancer**. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1176935119842573>>. Disponível em 13/12/2021.
- Pinheiro, S. M. T. (2009). **Corpúsculos de Cajal e nucléolos em células normais e tumorais em cultura e sua associação com proliferação celular e alterações destas estruturas nucleares após o uso de inibidores de síntese de RNA**. Disponível em: <<https://teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42134/tde-15062009-163448/en.php>>. Disponível em 13/12/2021.
- RAJAPAKSE, I., & GROUDINE, M. On emerging nuclear order. **The Journal of cell biology**, v. 192, n. 5, p. 711–721, 2011.
- SATZINGER, H. Theodor and Marcella Boveri: chromosomes and cytoplasm in heredity and development. **Nat Rev Genet**, v. 9, p. 231-238, 2008.
- SCHÖFER, C., & WEIPOLTSHAMMER, K. Nucleolus and chromatin. **Histochemistry and cell biology**, v. 150, n. 3, p. 209–225, 2018.
- SPANNL, S., TERESHCHENKO, M., MASTROMARCO, G. J., IHN, S. J., & LEE, H. O. Biomolecular condensates in neurodegeneration and cancer. **Traffic**, v. 20, n. 12, p. 890-911, 2019.
- Spector, D.L., Lamond, A.I. (2011). **Nuclear speckles**. Disponível em: <<https://cshperspectives.cshlp.org/content/3/2/a000646>>. Disponível em 13/12/2021.
- STEJSKALOVÁ, E., STANEK, D. The splicing factor U1-70K interacts with the SMN complex and is required for nuclear gem integrity. **Journal of Cell Science**, v. 127, n. 18, p. 3909-3915, 2014.
- TANABE, H., MULLER, S., NEUSSER, M., VON HASE, J., CALCAGNO, E., CREMER, M., SOLOVEI, I., CREMER, C., CREMER, T. Evolutionary conservation of chromosome territory arrangements in cell nuclei from higher primates. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 99, n. 7, p. 4424-4429, 2002.
- VERTII, A., OU, J., YU, J., YAN, A., PAGÈS, H., LIU, H., ZHU, L. J., KAUFMAN, P. D. Two contrasting classes of nucleolus-associated domains in mouse fibroblast heterochromatin. **Genome Res**, v. 29, p. 1235-1249, 2019.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

O conteúdo trabalhado pelos autores pode ser definido pelo título “Territórios cromossômicos nucleares”, pois busca explicar a organização do DNA dentro do núcleo, salientando a dinâmica dos territórios cromossômicos. E com esse conteúdo em mente, os autores foram cuidadosos ao reunir informações que sustentassem a explicação de cada conceito envolvido. Infelizmente, existem poucas informações disponíveis no idioma português e a maioria das publicações em inglês não correlacionam todas as ramificações do assunto.

Por isso, o presente artigo também buscou realizar a formalização desses conceitos, e, portanto, se encaixa na sessão “Conceitos de Genética” da revista “Genética na Escola”. A essa sessão se destina artigos que buscam esclarecer ideias gerais, retratar o histórico dessas ideias e delimitar os conceitos mais importantes (GENÉTICA NA ESCOLA, 2021). Abaixo estão as grades de avaliação (TABELA 1) contendo cada um dos critérios:

## Seção Conceitos de Genética

Crítérios	Aceito	Para Reformulações	Recusado
CONCEITO	O conceito foi formalmente definido, adequadamente explicado e apresenta relevância para a compreensão da Genética.	O conceito não foi formalmente definido ou adequadamente explicado, mas apresenta relevância para a compreensão da Genética.	O conceito não foi formalmente definido, não foi adequadamente explicado e não apresenta relevância para a compreensão da Genética.
ENSINO	Apresenta os aspectos que são frequentemente mal compreendidos pelos estudantes e os exemplifica.	Apresenta os aspectos que são frequentemente mal compreendidos pelos estudantes, mas não os exemplifica.	Não apresenta os aspectos que são frequentemente mal compreendidos pelos estudantes.
CONTEXTO	Apresenta diferentes aspectos (históricos e atuais, por exemplo) que modificaram a abrangência do conceito.	Deixa de apresentar alguns aspectos relevantes (históricos e atuais, por exemplo) que modificaram a abrangência do conceito.	Não apresenta aspectos relevantes que modificaram a abrangência do conceito ao longo do tempo.
TEXTO	O texto é claro na exposição das principais ideias.	O texto apresenta alguns problemas de coesão e coerência textuais.	A compreensão do tema fica comprometida por problemas relacionados ao texto.
FORMATO	Manuscrito não está dividido nas seções típicas de um artigo científico (ou seja, introdução, métodos, resultados e discussão), mas sim com subtítulos adequados para auxiliar uma explicação didática do assunto.	Manuscrito não está dividido em subtítulos que ajudam a explicar o assunto.	Manuscrito segue o formato tradicional de textos científicos (ou seja, introdução, métodos, resultados e discussão), o que é inadequado para esta seção.
REFERÊNCIAS	Apresenta apenas as indicações bibliográficas estritamente necessárias para a compreensão do texto ou as que fazem referência a artigos essenciais para o tema, priorizando referências mais recentes.	Apresenta indicações bibliográficas em quantidade inadequada (ou seja, poucas ou em excesso), ou omite as mais relevantes para o tema tratado.	Não apresenta indicações bibliográficas, elas estão desatualizadas ou em quantidade inadequada (poucas ou em excesso).

TABELA 1 – Critérios de avaliação da revista “Genética na Escola” (retirado do site <https://www.geneticaaescola.com/criterios-de-avaliacao>)

A partir da tabela foi possível analisar o artigo, comparando o que foi escrito com os critérios. Começando pelos critérios “CONCEITO” e “ENSINO”, foi encontrado uma frase que deixa de exemplificar e explicar melhor o conceito, no trecho “Outro exemplo é de estudos em células cancerígenas da tireoide, nos quais frequentemente os mesmos pares e cromossomos estão rearranjados nessas

células”. A frase não estabelece quais são os pares e como foram rearranjados, sendo necessário fazer uma correção.

Dentro do critério “CONTEXTO” acrescentar um parágrafo para introduzir a importância da célula e depois o núcleo, antes do parágrafo inicial utilizado (“Se pudéssemos romper sutilmente um núcleo...”). No critério “TEXTO” ocorre apenas um erro por falta de clareza, com o excerto “Em todas as espécies analisadas essas cromatinas de HSA 18 homóloga foram encontradas na periferia nuclear”. Não fica claro se é encontrado apenas na periferia nuclear e se sempre vai estar na mesma posição ou não, e esse erro pode ter sido causado por tradução de artigo em inglês. Em relação ao critério “FORMATO”, o texto foi dividido com vários subtítulos que não estão conforme a organização estrutural comum aos projetos de pesquisa, e assim podendo ser aceito nesse requisito (PRAÇA, 2015).

Por fim, no critério “REFERÊNCIAS”, houve extrapolação da quantidade necessária (foram 26 referências no total). A sessão de “Conceitos em Genética”, embora não defina numericamente essa quantidade, restringe para apenas as referências que forem fundamentais ao tema central. É importante observar que, dentro das instruções para formatação de manuscritos da revista, referências retiradas de páginas da internet se diferenciam das demais (periódicos, capítulos de livros e livros). Não só deve ser apresentado o link completo com data de acesso, como também deve ser evitado colocar todas as letras dos nomes de autores em caixa alta.

Com essas análises pode-se concluir que, em relação a tabela, foi encontrado inconformidade nos critérios de “CONCEITO”, “ENSINO”, “CONTEXTO”, “TEXTO”, “REFERÊNCIAS” e conformidade apenas no critério “FORMATO”. Este último pode ser aceito pela revista, mas os outros precisarão ser reformulados. Um caso particular de apenas inconformidade ao critério “CONCEITO” ocorreu na única imagem utilizada (Figura 1). A imagem ficou boa, reúne os principais conceitos propostos, porém falta legenda para uma melhor compreensão, além da necessidade de ser citada em algum momento no texto. Os artigos “Biogenesis and Function of Nuclear Bodies” (2011) e “Biomolecular condensates in neurodegeneration and câncer” (2019), que estão nas referências desse trabalho, serviram de inspiração para a criação da Figura 1, ainda que seja uma demonstração abstrata do assunto.

A imagem é um recurso extremamente valioso para facilitar o aprendizado, servindo na maioria das vezes de ponto de referência dos aspectos mais relevantes do ensino. Existe uma tendência involuntária de utilizar a visão como mecanismo de associação entre leitura e imagem. A mensagem visual é o auxílio de maior impacto para o armazenamento de longo prazo da memória (LAIA, 2016). Exemplos de caso muito comum quando se lida com ensino de genética é explicar a diferenciação entre DNA e RNA, cromossomo e cromatina, além da organização desses componentes na célula. Logo, o uso de ilustrações esquemáticas trazidas em artigos de divulgação científica acabam se tornando um excelente modelo a ser sugerido. A revista “Genética na Escola” não esclarecesse se é permitido ou não o uso de imagens e figuras de outros trabalhos, caso for permitido, poderia estar utilizando figuras que mostrem a visualização dos territórios cromossômicos por FISH, por exemplo.

Em relação ao rigor que artigos publicados em revistas devem ter, principalmente se tratando de revistas bem qualificadas, a revisão e atualização constante do assunto abordado é parâmetro obrigatório de qualidade. Contudo, o fator de qualidade mais importante a ser considerado é a relação do seu trabalho com o impacto em pesquisas futuras na área (no caso Genética). Cada vez mais é exigido de textos o rigor teórico, rigor metodológico e quais são as contribuições de valor (MAGNIN; TAKAHASHI, 2021). Portanto, sempre se deve aperfeiçoar o texto redigido mesmo que os critérios avaliativos da revista alvo ainda não apontem a necessidade de reformulação. No caso do presente artigo, se não houve as correções apontadas na análise, ainda sim os autores teriam que fazer ajustes significativos. Afinal, publicações na revista “Genética na Escola” são, observados pelos critérios de avaliação (TABELA 1), fontes confiáveis de divulgação científica e devem ser redigidas com o máximo de cautela.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O artigo trata um tema de genética pouco abordado nas salas de aula, mesmo em cursos de graduação e ainda é de conhecimento de uma parcela muito pequena dos professores de Ciências Biológicas inseridos na rede de ensino. O tópico além de muito recente, encontra-se disponível basicamente apenas em artigos científicos e poucos livros de genética ou de biologia celular abordam

essa temática. A produção de um material adaptado para a linguagem portuguesa e contextualizado de acordo com suas aplicações pode contribuir muito no cenário brasileiro de divulgação científica e fomentar que mais pesquisadores e professores tomem conhecimento sobre este importante tema relacionado ao funcionamento das células eucarióticas.

## REFERÊNCIAS

- CANABARRO, D. R. **GOVERNANÇA GLOBAL DA INTERNET: TECNOLOGIA, PODER E DESENVOLVIMENTO**. 2014. 208 f. Dissertação (Doutorado em Ciência Política) – Programa de Pós-Graduação em Ciência Política, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), 2014. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/114399/000953300.pdf?sequence=1>. Acesso em: 21 Ago. 2021.
- GENÉTICA NA ESCOLA. Disponível em: <https://www.geneticaescola.com/>. Acesso em: 10 dez. 2021.
- LAIA, S. S. O PODER DAS IMAGENS DIDÁTICAS NA CONSTRUÇÃO DO SABER NO ENSINO DE CIÊNCIAS. 36 f. Trabalho de Conclusão de Curso de graduação (Licenciatura em Ciências Naturais) – Universidade de Brasília, Planaltina, 2016.
- MAGNIN, L. S. de L. T.; TAKAHASHI, A. A política de avaliação da produtividade acadêmica brasileira sob a ótica dos pesquisadores: uma meta-síntese. Avaliação: Revista Da Avaliação Da Educação Superior, Sorocaba, v. 26, n. 3, p. 742-758, 2021. Disponível em: <http://periodicos.uniso.br/ojs/index.php/avaliacao/article/view/4816>. Acesso em: 10 dez. 2021.
- MELO, J. R. F.; CARMO, E. M. INVESTIGAÇÕES SOBRE O ENSINO DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR NO ENSINO MÉDIO BRASILEIRO: REFLEXÕES SOBRE AS PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS. **Ciência & Educação**, Vitória da Conquista, v. 15, n. 3, p. 593-611, 2009.
- PRAÇA, F. S. G. METODOLOGIA DA PESQUISA CIENTÍFICA: ORGANIZAÇÃO ESTRUTURAL E OS DESAFIOS PARA REDIGIR O TRABALHO DE CONCLUSÃO. **Diálogos Acadêmicos**, v. 08, n. 1, p. 72-87, jan./jul. 2015.
- RESENDE, T.A.; KLAUTAU-GUIMARÃES, M.N. A divulgação científica como estratégia de ensino dos principais conceitos básicos de genética. In: ENPEC – Encontro Nacional de Pesquisa em Ensino de Ciências, 8., 2011, Campinas. **Anais...** São Paulo: UNICAMP. 2011. p. 1-11.

SANTOS, I. C. Determinando a Paternidade em uma Aula de Biologia com o Uso de Textos de Divulgação Científica. 20 f. Monografia de especialização (Genética para Professores do Ensino Médio) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.

SOUZA, E. P. de. Educação em tempos de pandemia: desafios e possibilidades. Cadernos De Ciências Sociais Aplicadas, v. 17, n. 30, p. 110-118, 2020. Disponível em: <https://periodicos2.uesb.br/index.php/ccsa/article/view/7127/5030>. Acesso em: 21 Ago. 2021. <https://doi.org/10.22481/ccsa.v17i30.7127>.

VICENTE, N. I.; CORREA, E. C. D.; SENA, T. A DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA EM REDES SOCIAIS NA INTERNET: PROPOSTA DE METODOLOGIA DE ANÁLISE NETNOGRÁFICA. In: Encontro Nacional de Pesquisa em Ciência da Informação, 16., 2015, João Pessoa. **Anais...**João Pessoa: UFPB, 2015.