

# Reprodução sexuada e o poder da genética

As células individuais se reproduzem pela replicação de seu DNA e posterior divisão em duas novas células. Esse processo básico de proliferação celular ocorre em todas as espécies existentes – seja nas células de organismos pluricelulares, seja em células de vida livre, como é o caso de bactérias e leveduras – e permite que cada célula passe sua informação genética para as gerações futuras.

No entanto, a reprodução de organismos pluricelulares – seja um peixe ou uma mosca, seja uma pessoa ou uma planta – é uma situação muito mais complicada. Ela implica ciclos elaborados de desenvolvimento nos quais todas as células, tecidos e órgãos do organismo devem ser gerados de novo a partir de uma única célula. Esta célula inicial não é uma célula qualquer. Ela possui uma origem muito peculiar: na maioria das espécies animais e vegetais, ela é produzida pela união de duas células que vêm de dois indivíduos completamente distintos, uma mãe e um pai. Como resultado desta fusão celular – um evento central para a *reprodução sexuada* –, dois genomas se encontram para formar o genoma de um novo indivíduo. Os mecanismos que controlam a herança genética em organismos que se reproduzem sexuadamente são, portanto, diferentes e mais complexos do que aqueles que operam em organismos que passam sua informação genética assexuadamente, por simples divisão celular ou por brotamento, para um novo indivíduo.

Neste capítulo, analisamos a biologia celular da reprodução sexuada. Discutimos as vantagens do sexo para os organismos, e descrevemos como isso ocorre. Examinamos as células reprodutivas produzidas por machos e fêmeas, e exploramos a forma especializada de divisão celular, denominada *meiose*, que gera essas células. Discutimos como Gregor Mendel, um monge austríaco do século XIX, deduziu as regras básicas da herança genética, estudando a descendência de plantas de ervilha. Por fim, descrevemos como os cientistas exploram a genética da reprodução sexuada para obter dados a respeito da biologia humana, da origem dos seres humanos e dos fundamentos moleculares das doenças humanas.

## OS BENEFÍCIOS DO SEXO

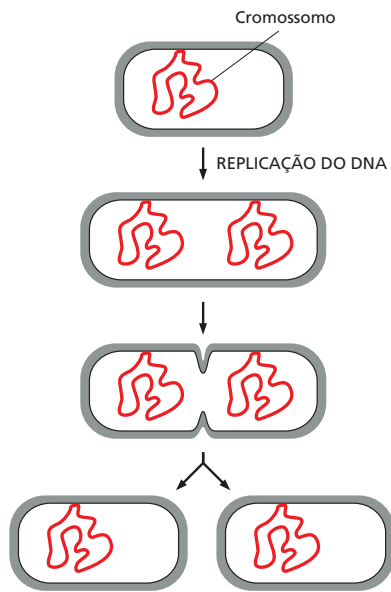
A maioria das criaturas que nos circundam se reproduz sexuadamente. No entanto, muitos organismos, em especial aqueles invisíveis a olho nu, podem gerar prole sem recorrer ao sexo. A maioria das bactérias e outros organismos unicelulares multiplica-se por simples divisão celular (**Figura 19-1**). Diversas plantas também se reproduzem assexuadamente, gerando esporos multicelulares que mais tarde se separam de sua genitora dando origem a plantas independentes. Mesmo no reino animal, existem espécies que podem procriar sem sexo. A hidra produz indivíduos jovens por brotamento (**Figura 19-2**). Certos vermes, quando divididos em dois, podem regenerar as “porções que faltam” para formar dois indivíduos completos. Em algumas espécies de insetos, lagartos e até mesmo

## OS BENEFÍCIOS DO SEXO

## MEIOSE E FERTILIZAÇÃO

## MENDEL E AS LEIS DA HERANÇA

## A GENÉTICA COMO FERRAMENTA EXPERIMENTAL



**Figura 19-1** As bactérias se reproduzem pela simples divisão celular. A divisão de uma bactéria em duas células-filhas leva de 20 a 25 minutos sob condições ideais de crescimento.



**Figura 19-2** A hidra se reproduz por brotamento. Esta forma de reprodução assexuada envolve a produção de brotos (*setas*), que crescem para originar uma progênie geneticamente idêntica ao seu genitor. Por fim, os brotamentos se desconnectam do organismo parental e vivem de maneira independente. (Cortesia de Amata Hornbruch.)

pássaros, as fêmeas podem botar ovos que se desenvolvem por *partenogênese* – sem a contribuição de machos, espermatozoides ou fecundação – em filhas saudáveis que também podem se reproduzir por esse mesmo processo.

Mas, embora essas formas de **reprodução assexuada** sejam simples e diretas, elas originam descendentes geneticamente idênticos ao organismo parental. A **reprodução sexuada**, por outro lado, envolve a mistura do DNA de dois indivíduos diferentes para a produção de uma nova geração com indivíduos não apenas distintos entre si, mas também distintos de ambos os genitores. Esse sistema de reprodução parece ser extremamente vantajoso, visto que a grande maioria das plantas e dos animais o adotou.

## A reprodução sexuada envolve tanto células diploides quanto células haploides

Os organismos que se reproduzem sexuadamente em geral são *diploides*: cada célula contém dois conjuntos de cromossomos, um herdado de cada genitor. Visto que ambos os genitores são membros da mesma espécie, o conjunto de cromossomos *materno* e o conjunto de cromossomos *paterno* são muito semelhantes. A diferença mais nítida entre eles refere-se aos *cromossomos sexuais*, que, em algumas espécies, distinguem os machos das fêmeas. Com exceção desses cromossomos sexuais, as versões *maternas* e *paternas* de cada cromossomo – denominadas **homólogos** maternos e paternos – carregam o mesmo conjunto de genes. Cada célula diploide, por conseguinte, possui duas cópias de cada gene (exceto para aqueles encontrados nos cromossomos sexuais, que podem estar presentes em apenas uma cópia).

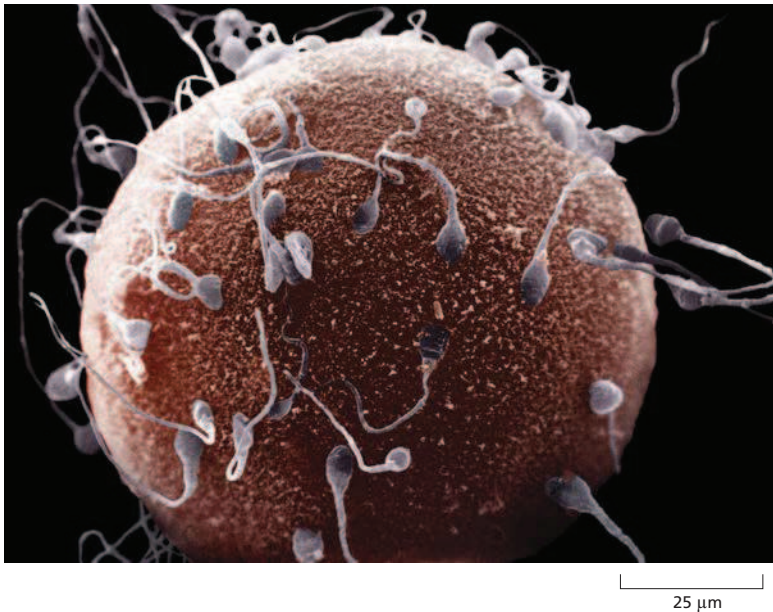
Entretanto, diferentemente da maioria das células de um organismo diploide, as células especializadas que desempenham a principal função na reprodução sexuada – as **células germinativas** ou **gametas** – são *haploides*: elas contêm apenas um conjunto de cromossomos. Na maioria dos organismos, os machos e as fêmeas produzem tipos diferentes de gametas. Nos animais, um gameta é grande e não apresenta locomoção própria, sendo denominado *óvulo*; o outro é pequeno e apresenta locomoção própria, sendo denominado *espermatozoide* (**Figura 19-3**). Esses dois gametas haploides distintos se unem para regenerar uma célula diploide, chamada de *óvulo fertilizado*, ou *zigoto*, que tem cromossomos tanto da mãe quanto do pai. O zigoto assim produzido se desenvolve em um novo indivíduo, o qual apresenta um conjunto diploide de cromossomos que é distinto tanto de um quanto do outro genitor (**Figura 19-4**).

No caso da maior parte dos animais pluricelulares, incluindo os vertebrados, quase todo o ciclo de vida ocorre sob a forma diploide. As células haploides existem apenas por um curto período e são altamente especializadas para a sua função de embaixadoras genéticas. Esses gametas haploides são gerados a partir de células diploides precursoras por uma forma especializada de divisão reducionista chamada *meiose*, um processo que discutimos em breve. Essa linhagem celular precursora, dedicada apenas à produção das células germinativas, é denominada **linhagem germinativa**. As **células somáticas**, as quais compõem o restante do organismo, não estão envolvidas no processo de formação dos descendentes (**Figura 19-5** e ver Figura 9-3). De certa maneira, as células somáticas existem apenas para auxiliar as células da linhagem germinativa a sobreviver e a se propagar.

Assim, o ciclo de reprodução sexuada envolve uma alternância entre células haploides, cada uma carregando um conjunto de cromossomos, e gerações de células diploides, cada uma carregando dois conjuntos de cromossomos. Uma vantagem de tal arranjo é que ele permite que os organismos que se reproduzem sexuadamente deem origem a descendentes geneticamente distintos, como discutimos a seguir.

## A reprodução sexuada gera diversidade genética

A reprodução sexuada produz novas combinações de cromossomos. Durante a meiose, os conjuntos de cromossomos paternos e maternos presentes nas células germinativas diploides são distribuídos em grupos de cromossomos individuais nos gametas. Cada gameta receberá uma mistura de homólogos maternos e pa-



**Figura 19-3** Apesar de sua imensa diferença em tamanho, os espermatozoides e os óvulos contribuem igualmente para as características genéticas dos descendentes. Essa diferença em tamanho entre os gametas femininos e masculinos (o óvulo contém uma grande quantidade de citoplasma, ao passo que o espermatozoide é praticamente desprovido de citoplasma) é consistente com o fato de o citoplasma não ser a base da herança. Se esse fosse o caso, a contribuição das fêmeas para as características da prole seria muito maior do que a contribuição dos machos. A figura ilustra uma micrografia eletrônica de varredura de um óvulo com espermatozoides humanos aderidos à sua superfície. Embora diversos espermatozoides estejam ligados ao óvulo, apenas um irá fertilizá-lo. (Cortesia de David M. Phillips/Photo Researchers, Inc.)

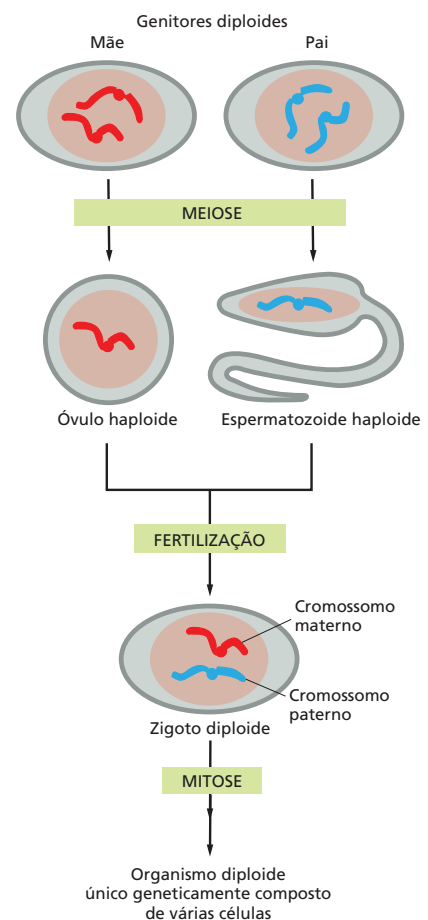
ternos; quando os genomas de dois gametas se combinam durante a fecundação (ou fertilização), eles dão origem a um zigoto que contém um complemento cromossômico único e característico.

No entanto, se os homólogos maternos e paternos possuem os mesmos genes, qual é a lógica de ocorrência dessa distribuição cromossômica? Uma resposta é que, embora o conjunto de genes de cada homólogo seja equivalente, a versão paterna e materna de cada gene não o é. Os genes existem em versões variantes, denominadas **alelos**. Para qualquer gene, muitos alelos diferentes podem estar presentes no “conjunto gênico” de uma espécie. A existência desses alelos variantes significa que as duas cópias de um determinado gene presentes em um dado indivíduo provavelmente são diferentes tanto uma da outra quanto das cópias que estão presentes em outros indivíduos. O que torna um indivíduo dentro de uma espécie geneticamente único é a herança de diferentes combinações de alelos. E com seus ciclos de diploidia, meiose, haploidia e fusão celular, o sexo desfaz combinações anteriores de alelos e gera novas combinações.

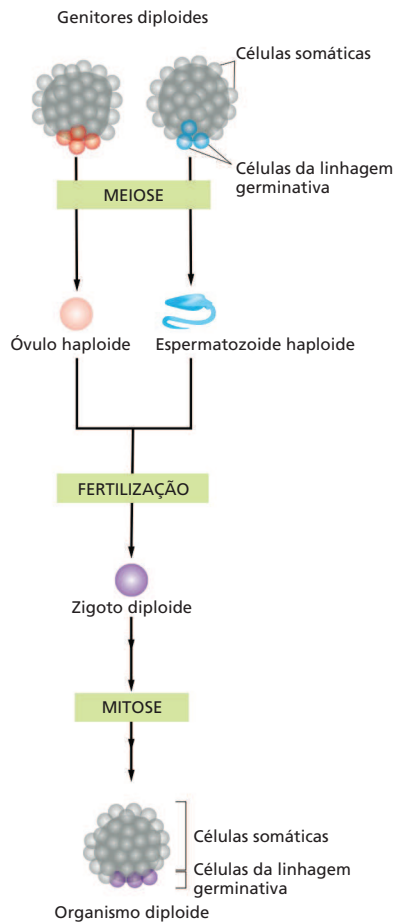
A reprodução sexuada também gera diversidade genética por meio de outro mecanismo – a recombinação genética. Discutimos esse processo, que “embaralha” a informação genética em cada cromossomo durante a meiose, um pouco mais tarde.

## A reprodução sexuada dá uma vantagem competitiva aos organismos em um ambiente passível de alterações

Os processos que geram diversidade genética durante a meiose operam de maneira aleatória, conforme discutimos em breve. Isso significa que os alelos que um indivíduo recebe de seus pais são tão suscetíveis de representar uma alteração para



**Figura 19-4** A reprodução sexuada envolve tanto células haploides quanto células diploides. O espermatozoide e o óvulo são produzidos por meiose de células germinativas diploides. Durante a fertilização, um óvulo haploide e um espermatozoide haploide se fundem para formar um zigoto diploide. Para simplificar, apenas um cromossomo está ilustrado em cada gameta, e o espermatozoide foi bastante aumentado. Os gametas humanos têm 23 cromossomos, e o óvulo é muito maior do que o espermatozoide (ver, por exemplo, a Figura 19-3).



**Figura 19-5 Células da linhagem germinativa e células somáticas desempenham tarefas fundamentalmente distintas.** Em animais que se reproduzem sexuadamente, as células germinativas diploides, determinadas no início do desenvolvimento, dão origem a gametas haploides por meiose. Os gametas propagam a informação genética para a próxima geração. Células somáticas (cinza) formam o corpo do organismo e, como consequência, são necessárias para sustentar a reprodução sexuada, mas não deixam progênie.

pior como uma mudança para melhor. Por que, então, a capacidade de testar novas combinações genéticas confere aos indivíduos que se reproduzem sexuadamente uma vantagem competitiva em relação aos indivíduos que se reproduzem por processos assexuados? Essa questão continua a intrigar os pesquisadores de genética de populações; no entanto, uma das vantagens aparentes é que a reorganização da informação genética pela reprodução sexuada pode auxiliar uma espécie a sobreviver em um ambiente cuja variabilidade não é previsível. Se dois genitores produzem vários filhos com uma ampla gama de combinações de genes, eles aumentam a probabilidade de que pelo menos um dos seus descendentes tenha uma combinação de características necessárias para a sobrevivência em diferentes condições ambientais. Eles serão mais propensos, por exemplo, a sobreviver a infecções por bactérias, vírus e parasitas, que estão continuamente sofrendo alterações em uma batalha evolutiva interminável. Esta aposta genética pode explicar por que mesmo organismos unicelulares, como as leveduras, eventualmente engajam-se em uma forma simples de reprodução sexuada. Caracteristicamente, as leveduras se utilizam desse comportamento como alternativa para a divisão celular comum quando existe certa pressão e risco de restrição de nutrientes. As leveduras com um defeito genético que as impede de se reproduzir sexuadamente apresentam uma capacidade reduzida de evoluir e adaptar-se quando sujeitas a condições de estresse.

A reprodução sexuada também pode ser vantajosa em função de outra situação. Em qualquer população, novas mutações ocorrem continuamente, dando origem a novos alelos, e muitas dessas novas mutações podem ser deletérias. A reprodução sexuada pode acelerar a eliminação desses alelos deletérios e auxiliar mediante processos que impeçam que eles se acumulem na população. Por meio do acasalamento apenas com machos mais bem adaptados, as fêmeas selecionam as boas combinações de alelos e fazem com que as combinações ruins sejam perdidas e desapareçam dessa população de maneira mais eficiente do que se observaria por meio de outros sistemas. De acordo com essa hipótese, a qual é sustentada por alguns cálculos cuidadosos de custo-benefício, a reprodução sexuada é favorecida, pois os machos podem atuar como dispositivos de filtragem genética: os machos que obtêm sucesso no acasalamento permitem que os melhores – e apenas os melhores – conjuntos de genes sejam passados para a próxima geração, ao passo que os machos que não conseguem se acasalar atuam como uma “lata de lixo” genética – uma forma de descartar da população os conjuntos de genes não adequados. Obviamente, sobretudo no caso de organismos sociais, é preciso reconhecer que os machos podem às vezes tornar-se úteis de outras maneiras.

Quaisquer que sejam as vantagens, o sexo foi nitidamente favorecido na evolução. Na próxima seção, revisamos as características centrais desta forma popular de reprodução, começando com a meiose, o processo pelo qual os gametas são formados.

## MEIOSE E FERTILIZAÇÃO

A compreensão atual do ciclo fundamental de eventos envolvidos na reprodução sexuada cresceu a partir de descobertas relatadas em 1888, quando Theodor Boveri observou que ovos fertilizados de um nematelminto parasita continham quatro cromossomos, ao passo que os gametas (espermatozoides e óvulos) desse mesmo parasita continham apenas dois. Esse estudo foi o primeiro a demonstrar que os gametas são **haploides** – eles contêm um único conjunto de cromossomos. Todas as outras células do organismo, incluindo-se as células da linhagem germinativa que dão origem aos gametas, são **diploides** – elas contêm dois conjuntos de cromossomos, um de origem materna e o outro de origem paterna. Por conseguinte, espermatozoides e óvulos devem ser produzidos por um tipo especial de divisão celular “reduzora”, na qual o número de cromossomos seja reduzido exatamente à metade (ver Figura 19-4). O termo **meiose** foi cunhado para descrever essa forma de divisão celular; ele tem como origem uma palavra grega que significa “diminuição” ou “redução”.

A partir dos experimentos de Boveri com parasitas e outros organismos, ficou evidente que o comportamento dos cromossomos, que nessa época eram

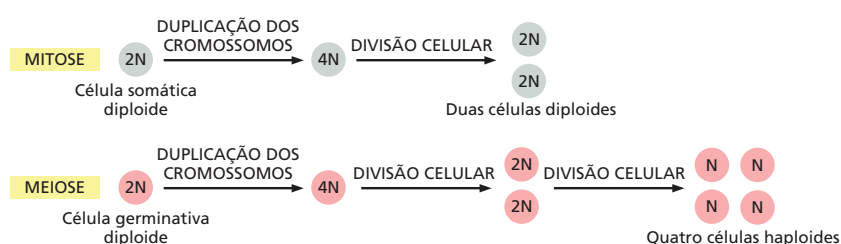
considerados como simples corpos microscópicos com função desconhecida, apresentava paralelos com o padrão de herança, onde cada um dos dois genitores contribuiu equitativamente para a determinação das características de sua progênie, apesar da enorme diferença de tamanho existente entre óvulos e espermatozoides (ver Figura 19-3). Esta foi a primeira indicação de que os cromossomos continham o material hereditário. O estudo da reprodução sexuada e da meiose, portanto, tem um papel fundamental na história da biologia celular.

Nesta seção, descrevemos a biologia celular da reprodução sexuada a partir de um ponto de vista moderno, concentrando-nos sobretudo na elaborada dança dos cromossomos que ocorre quando a célula realiza a meiose. Iniciamos nosso estudo com uma revisão geral sobre como a meiose distribui os cromossomos para os gametas. A seguir, observamos com mais detalhes como ocorre a recombinação entre um par de cromossomos e como eles são segregados em células germinativas durante a meiose, redistribuindo, assim, os genes de origem materna e paterna sob novas combinações. Também discutimos o que acontece quando a meiose segue um caminho errado. Por fim, consideramos rapidamente o processo de fertilização, no qual os gametas se unem para a formação de um indivíduo novo e geneticamente distinto.

## A meiose envolve um ciclo de replicação de DNA seguido por dois ciclos de divisão celular

Antes de uma célula diploide se dividir por mitose, ela duplica seus dois conjuntos de cromossomos. Tal duplicação permite que um conjunto completo de cromossomos – incluindo um conjunto materno completo mais um conjunto paterno completo – seja transmitido para cada célula-filha (discutido no Capítulo 18). Embora a meiose, em última análise, divida pela metade esse complemento cromossômico diploide, originando gametas haploides que carregam um único conjunto de cromossomos, ela também tem início com um ciclo de duplicação cromossômica. A subsequente redução no número de cromossomos ocorre porque esse único ciclo de duplicação é seguido por duas divisões celulares sucessivas, sem que ocorra nova duplicação do DNA (Figura 19-6). É possível argumentar que a meiose poderia ocorrer por uma simples modificação da divisão celular mitótica: se a replicação do DNA (fase S) fosse completamente omitida, um único ciclo de divisão celular poderia diretamente produzir duas células haploides. No entanto, por motivos ainda desconhecidos, este não é o procedimento da meiose.

A meiose tem início em células diploides especializadas da linhagem germinativa residentes nos ovários ou nos testículos. Assim como as células somáticas, essas células germinativas são diploides; cada uma contém duas cópias de cada cromossomo – um homólogo paterno, herdado do pai do organismo, e um homólogo materno, herdado de sua mãe. No primeiro passo da meiose, todos esses cromossomos são duplicados, e as cópias resultantes permanecem fortemente ligadas entre si, como ocorre durante a mitose normal (ver “Prófase” no Painel 18-1, p. 622-623). A próxima fase do processo, contudo, é característica da meiose. No início, cada cromossomo paterno duplicado localiza e, em seguida, liga-se ao homólogo materno duplicado correspondente, em um processo chamado de *pareamento*. O pareamento garante que os homólogos segregarão corretamente durante as duas divisões celulares subsequentes e que cada um dos gametas finais receberá um conjunto haploide completo de cromossomos.

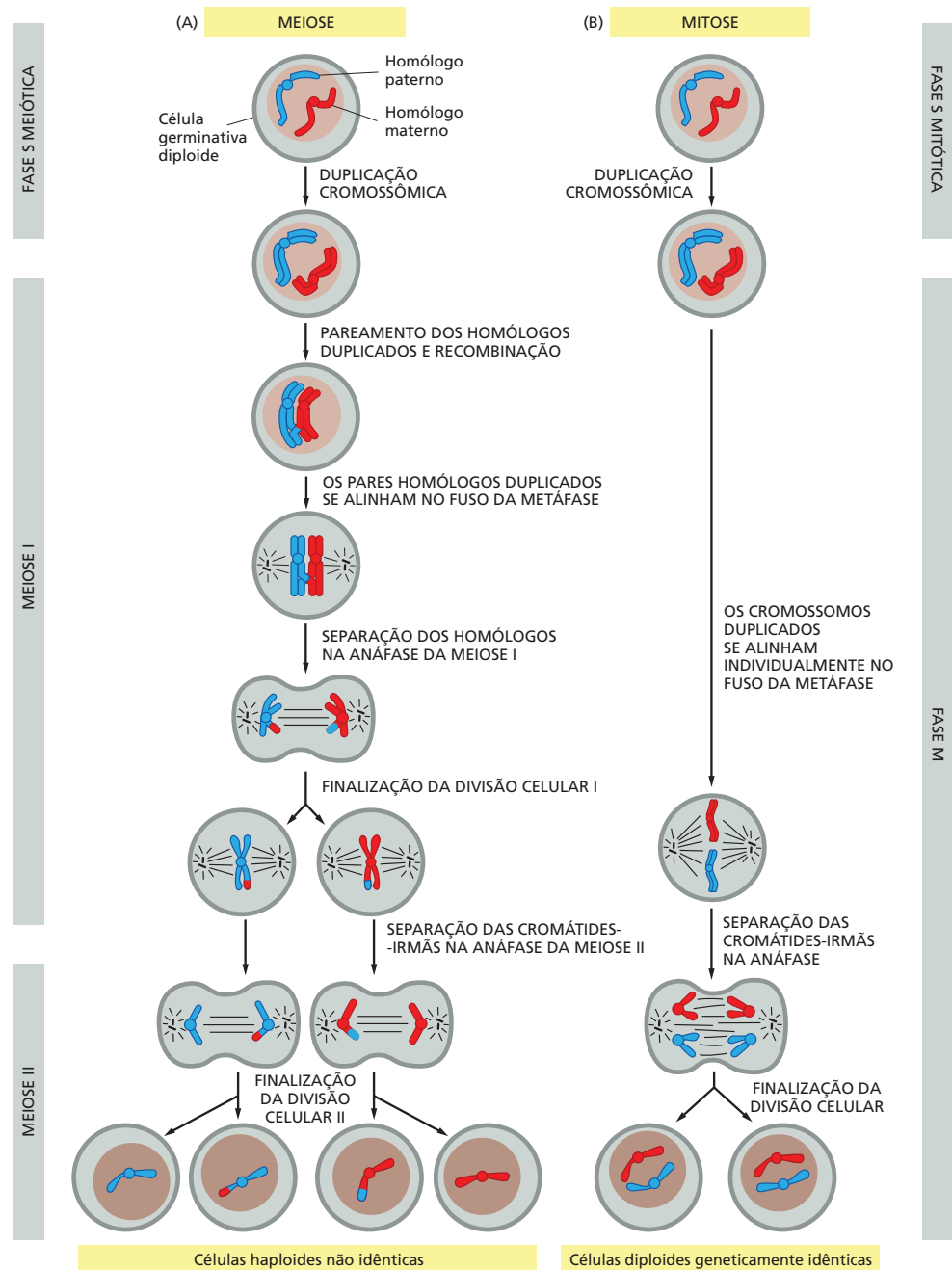


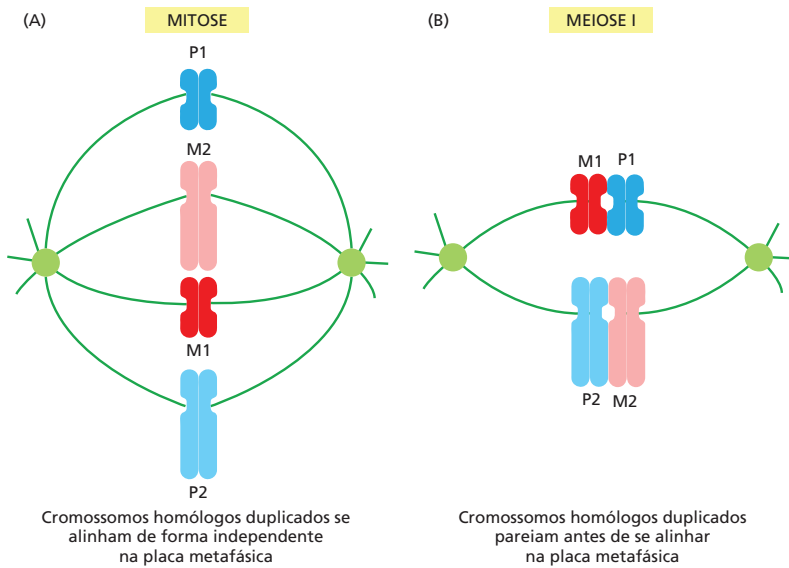
**Figura 19-6** Tanto a mitose quanto a meiose começam com um ciclo de duplicação cromossômica. Na mitose, tal duplicação é seguida por um único ciclo de divisão celular, gerando duas células diploides. Na meiose, a duplicação dos cromossomos de uma célula da linhagem germinativa diploide é seguida por dois ciclos de divisão celular, sem replicação adicional de DNA, produzindo quatro células haploides. *N* representa o número de cromossomos na célula haploide.

Em conjunto, as duas divisões celulares meióticas sucessivas, chamadas de divisão meiótica I (*meiose I*) e divisão meiótica II (*meiose II*), segregam um conjunto completo de cromossomos para cada uma das quatro células haploides produzidas. Uma vez que a distribuição de cada homólogo às células-filhas haploides é aleatória, cada um dos gametas resultantes apresentará um conjunto que é uma mistura diferente de cromossomos paternos e maternos.

Dessa forma, a meiose produz quatro células geneticamente distintas que contêm a metade do número original dos cromossomos presentes na célula germinativa parental. A mitose, em contraste, produz duas células-filhas geneticamente idênticas. A **Figura 19-7** sumariza os eventos moleculares que distinguem esses dois tipos de divisão celular – diferenças estas que agora discutimos em

**Figura 19-7** A meiose gera quatro células haploides diferentes, ao passo que a mitose produz duas células diploides idênticas. Como na Figura 19-4, apenas um par de cromossomos homólogos está ilustrado. (A) Na meiose, duas divisões celulares são necessárias após a duplicação de cromossomos para produzir células haploides. Cada célula diploide que entra em meiose produz quatro células haploides, ao passo que (B) cada célula diploide que se divide por mitose produz duas células diploides. Embora a mitose e a meiose II geralmente ocorram em um período de algumas horas, a meiose I pode durar dias, meses ou mesmo anos em razão do grande período de tempo despendido em prófase I.





**Figura 19-8** Durante a meiose, os cromossomos homólogos duplicados pareiam antes de se alinhar no fuso meiótico. (A) Na mitose, os cromossomos materno (M) e paterno (P) duplicados se alinham de forma independente na placa metafásica; cada um consiste em um par de cromátides-irmãs, que serão separadas pouco antes de a célula se dividir. (B) Em contraste, na divisão I da meiose, os homólogos materno e paterno duplicados pareiam muito antes de se alinhar na placa metafásica. Os homólogos materno e paterno separam-se durante a primeira divisão meiótica, e as cromátides-irmãs separam-se durante a meiose II. Os fusos mitótico e meiótico estão ilustrados em verde.

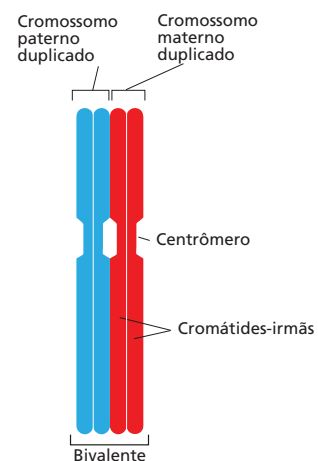
maior detalhe, começando com o pareamento específico dos cromossomos paternos e maternos na meiose.

## A meiose requer o pareamento dos cromossomos homólogos duplicados

Como já mencionado, antes da divisão de uma célula eucariótica, seja por meiose ou mitose, há a necessidade da duplicação de todos os seus cromossomos. As cópias gêmeas de cada cromossomo replicado, denominadas **cromátides-irmãs**, permanecerão no início fortemente unidas entre si. No entanto, o modo pelo qual esses cromossomos duplicados serão manipulados difere entre a meiose e a mitose. Na mitose, como discutimos no Capítulo 18, os cromossomos duplicados alinham-se, em fila, na placa metafásica (**Figura 19-8A**). À medida que a mitose continua, ocorre a separação e a segregação das cromátides-irmãs, cada uma seguindo para uma das duas células-filhas.

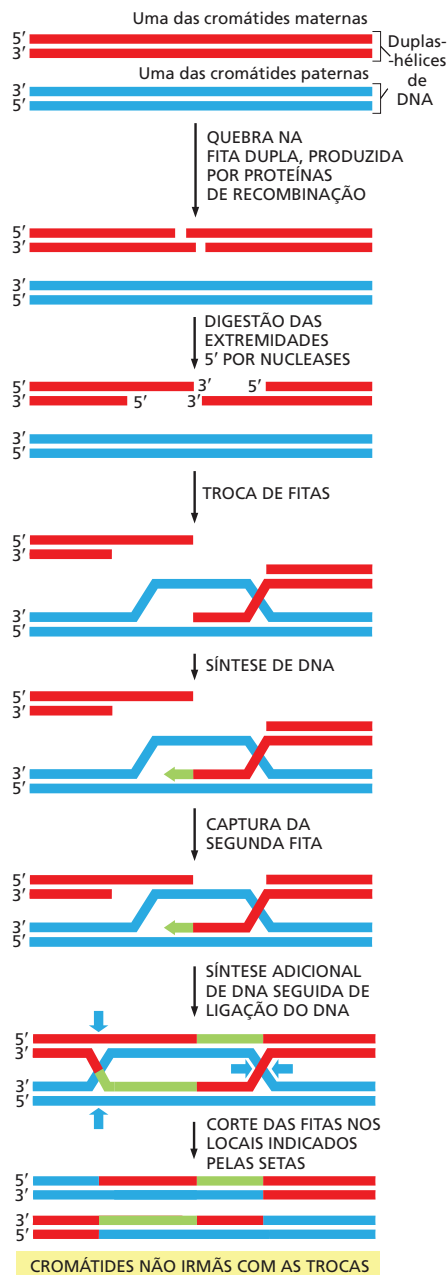
Na meiose, todavia, a necessidade de reduzir pela metade o número de cromossomos é uma demanda extra para a maquinaria de divisão celular. Para garantir que cada uma das quatro células haploides produzidas por meiose receba uma única cromátide-irmã de cada conjunto de cromossomos, uma célula germinativa deve manter o controle de ambos os **cromossomos homólogos** (materno e paterno). A célula mantém esse controle por meio do **pareamento** dos homólogos replicados antes que estes se alinhem na placa metafásica (**Figura 19-8B**). Cada pareamento dá origem a uma estrutura chamada **bivalente**, forma sob a qual todas as quatro cromátides-irmãs ficam unidas até que a célula esteja pronta para divisão (**Figura 19-9**). Os homólogos maternos e paternos serão separados durante a divisão meiótica I, e as cromátides-irmãs individuais serão separadas durante a divisão meiótica II.

O mecanismo pelo qual os homólogos (e os dois cromossomos sexuais) reconhecem seu par durante o pareamento é uma questão ainda não completamente compreendida. Em muitos organismos, a associação inicial depende de uma interação entre sequências de DNA materno e paterno complementares que estão presentes em inúmeros sítios amplamente dispersos ao longo dos cromossomos homólogos. Uma vez formados, os bivalentes são muito estáveis: eles permanecem associados durante a longa prófase da meiose I, uma fase que pode durar anos em alguns organismos.



**Figura 19-9** Os cromossomos materno e paterno duplicados pareiam durante a meiose I para formar bivalentes. Cada bivalente contém quatro cromátides-irmãs e é formado durante a prófase da meiose I, bem antes de ocorrer ligação ao fuso meiótico.

## DUAS CROMÁTIDES NÃO IRMÃS EM UM BIVALENTE



**Figura 19-10** Durante a meiose I, as cromátides não irmãs em cada bivalente trocam segmentos de DNA. Aqui, apenas duas das quatro cromátides-irmãs do bivalente são ilustradas, cada uma delas representada como uma dupla-hélice de DNA. Durante a meiose, os complexos proteicos que realizam essa recombinação homóloga (não ilustrados) produzem inicialmente uma quebra na fita dupla do DNA de uma das cromátides (seja a cromátide materna ou paterna) e, em seguida, promovem uma troca cruzada com a outra cromátide. Quando essa troca é resolvida, cada cromátide conterá um segmento de DNA proveniente da outra cromátide. Muitos dos passos que levam a trocas entre os cromossomos durante a meiose se assemelham aos que coordenam a reparação de quebras da fita dupla do DNA em células somáticas (ver Figura 6-30).

## Em cada bivalente ocorre o entrecruzamento dos cromossomos materno e paterno duplicados

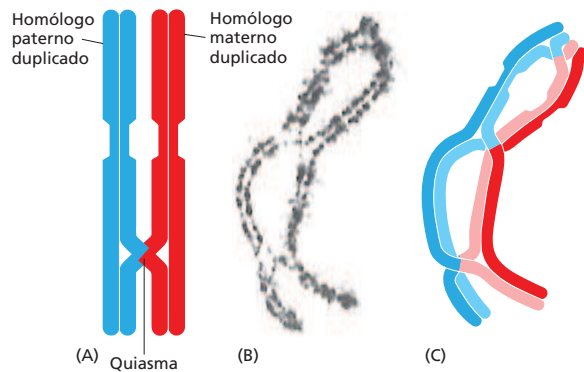
A imagem da divisão meiótica I que acabamos de descrever é bastante simplificada, na medida em que não leva em consideração uma característica crucial. Em organismos de reprodução sexuada, o pareamento dos cromossomos maternos e paternos é acompanhado pela **recombinação homóloga**, um processo no qual duas sequências nucleotídicas idênticas ou muito semelhantes trocam informação genética. No Capítulo 6, discutimos como a recombinação homóloga é usada para a reparação de cromossomos danificados, nos quais houve perda de informação genética. Esse tipo de reparo utiliza informações de uma dupla-hélice de DNA intacta para restaurar a sequência de nucleotídeos danificada do homólogo recém-duplicado (ver Figura 6-30). Um processo semelhante ocorre quando cromossomos homólogos pareiam durante a longa prófase da primeira divisão meiótica. Na meiose, no entanto, a recombinação ocorre entre as cromátides não irmãs em cada bivalente (e não entre as cromátides-irmãs idênticas, dentro de cada cromossomo duplicado). Em consequência, há troca física de segmentos cromossômicos homólogos entre os homólogos paterno e materno em um processo complexo de várias etapas chamado de **entrecruzamento** (ou *crossing-over*) (Figura 19-10).

O entrecruzamento é facilitado pela formação de um *complexo sinaptonêmico*. Conforme os homólogos duplicados pareiam, este elaborado complexo de proteínas ajuda a manter o bivalente unido e alinha os homólogos de modo que a troca de fitas possa facilmente ocorrer entre as cromátides não irmãs. Cada uma das cromátides de um homólogo duplicado (i.e., cada uma destas duplas-hélices de DNA extremamente longas) pode fazer uma troca com uma ou ambas as cromátides do outro cromossomo no bivalente. O complexo sinaptonêmico também ajuda a espaçar os eventos de troca que ocorrem ao longo de cada cromossomo.

Ao término da prófase I, o complexo sinaptonêmico terá se dissociado, permitindo que os homólogos estejam separados ao longo de quase toda a sua extensão. No entanto, cada bivalente permanece unido por pelo menos um **quiasma**, estrutura nomeada a partir da letra grega chi,  $\chi$ , que apresenta formato semelhante a uma cruz. Cada quiasma corresponde a uma troca entre duas cromátides não irmãs (Figura 19-11A). A maioria dos bivalentes contém mais de um quiasma, indicando que múltiplas trocas podem ocorrer entre cromossomos homólogos (Figura 19-11B e C). Em oócitos humanos, as células que dão origem ao óvulo, uma média de dois a três eventos de troca ocorre em cada bivalente (Figura 19-12).

As trocas durante a meiose são a principal fonte de diversidade genética em espécies que se reproduzem sexuadamente. Por meio de uma redistribuição dos constituintes genéticos de cada um dos cromossomos nos gametas, o entrecruzamento ajuda a produzir indivíduos com novas combinações de alelos. O entrecruzamento também possui um segundo papel importante na meiose. Ao manter os cromossomos homólogos unidos durante a prófase I, os quiasmas ajudam a garantir que os homólogos maternos e paternos segregarão corretamente na primeira divisão meiótica, como discutimos a seguir.





**Figura 19-11** Eventos de troca criam quiasmas entre cromátides não irmãs em cada bivalente. (A) Representação esquemática de homólogos pareados com ocorrência de um evento de troca, originando um único quiasma. (B) Micrografia de um bivalente de gafanhoto com três quiasmas. (C) Conforme os homólogos maternos e paternos começam a se separar na meiose I, quiasmas como os aqui ilustrados ajudam a manter o bivalente unido. (B, cortesia de Bernard John.)

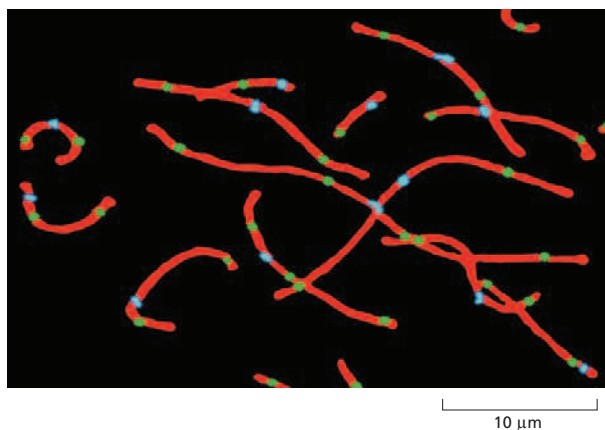
## O pareamento cromossômico e o entrecruzamento asseguram a segregação adequada dos homólogos

Na maioria dos organismos, o entrecruzamento durante a meiose é necessário para a correta segregação dos dois homólogos duplicados para os dois núcleos-filhos distintos. Os quiasmas criados por eventos de troca mantêm os homólogos maternos e paternos unidos até que o fuso os separe durante a anáfase I da meiose. Antes da anáfase I, os dois polos do fuso tracionam (puxam) os homólogos duplicados em direções opostas, e os quiasmas resistem a esta tração (**Figura 19-13A**). Assim, o quiasma ajuda a posicionar e estabilizar os bivalentes na placa metafásica.

Além dos quiasmas, que mantêm os homólogos maternos e paternos unidos, as proteínas *coesinas* (descritas no Capítulo 18) mantêm as cromátides-irmãs coladas umas às outras ao longo de seu comprimento na meiose I (ver Figuras 19-11B e 18-18). No início da anáfase I, as proteínas coesinas que unem os braços dos cromossomos são abruptamente degradadas. Esta liberação permite a separação dos braços e a consequente separação dos homólogos recombinados (**Figura 19-13B**). Tal liberação é necessária porque, se os braços não se separassem, os homólogos maternos e paternos duplicados permaneceriam presos uns aos outros pelos segmentos de DNA homólogos que foram trocados.

## A segunda divisão meiótica produz células-filhas haploides

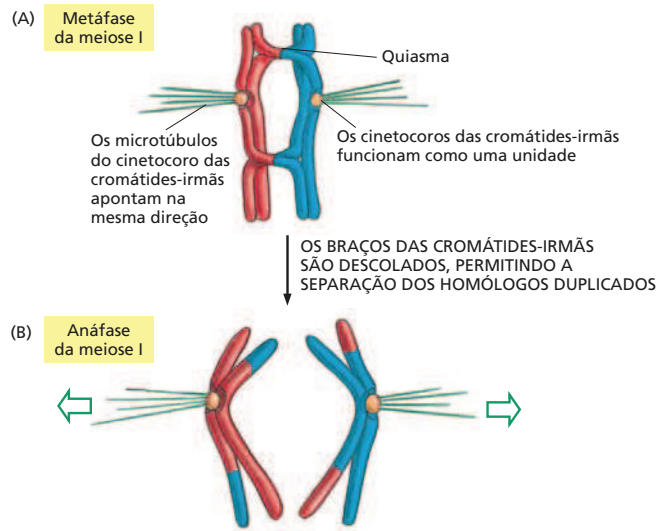
Para separar as cromátides-irmãs e produzir células com uma quantidade haploide de DNA, um segundo ciclo de divisão, a meiose II, ocorre logo após o primeiro, sem replicação adicional do DNA e sem qualquer período significativo de interfa-



**Figura 19-12** Várias trocas podem ocorrer entre os cromossomos homólogos duplicados em um bivalente.

A micrografia de fluorescência mostra uma preparação de cromossomos de um oócito humano (precursor dos óvulos) na fase em que as quatro cromátides – tanto as dos homólogos maternos quanto paternos – ainda encontram-se fortemente associadas: cada segmento longo único (corado em vermelho) é um bivalente e contém quatro duplas-hélices de DNA. Sítios de entrecruzamento estão marcados pela presença de uma proteína (coloração verde) que atua como um componente-chave da maquinaria de recombinação meiótica. A coloração azul marca a posição dos centrômeros (ver Figura 19-9). (De C. Tease et al., *Am J. Hum Genet* 70: 1469-1479, 2002. Com permissão de Elsevier.)

**Figura 19-13** Os quiasmas ajudam a garantir a segregação adequada dos homólogos duplicados durante a primeira divisão meiótica. (A) Na metáfase da meiose I, os quiasmas criados pelo entrecruzamento mantêm os homólogos maternos e paternos unidos. Nessa fase, as proteínas coesinas (não ilustradas) mantêm as cromátides-irmãs grudadas ao longo de toda a sua extensão. Os cinetocoros das cromátides-irmãs atuam como uma única unidade na meiose I, e os microtúbulos que se ligam a eles apontam para o mesmo polo do fuso. (B) Na anáfase da meiose I, as coesinas que mantêm os braços das cromátides-irmãs unidos são degradadas repentinamente, permitindo que os homólogos sejam separados. As coesinas no centrômero continuam a manter as cromátides-irmãs unidas enquanto os homólogos são separados.



se. Um fuso meiótico forma-se e os cinetocoros de cada par de cromátides-irmãs ligam-se aos microtúbulos do cinetocoro que apontam em direções opostas, como se estivessem em uma divisão mitótica comum. Na anáfase da meiose II, as coesinas específicas da meiose remanescentes e localizadas no centrômero são degradadas, e as cromátides-irmãs são atraídas para diferentes células-filhas (Figura 19-14). Todo o processo está ilustrado na Animação 19.1.

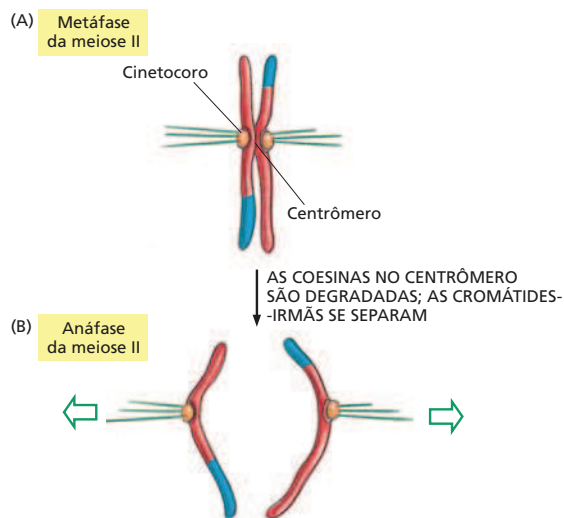
## Os gametas haploides contêm informação genética reorganizada

Mesmo considerando que eles compartilham os mesmos genitores, não existem dois irmãos geneticamente iguais (a menos que eles sejam gêmeos idênticos). Tais diferenças genéticas têm início muito antes do espermatozoide encontrar o óvulo, quando a meiose I produz dois tipos de rearranjos genéticos aleatórios.

Em primeiro lugar, como vimos, os cromossomos paternos e maternos são embaralhados e distribuídos de maneira aleatória durante a meiose I. Embora os cromossomos sejam cuidadosamente distribuídos de modo que cada célula receba uma, e apenas uma, cópia de cada cromossomo, a escolha entre o homólogo

**Figura 19-14** Na meiose II, assim como na mitose, os cinetocoros de cada cromátide-irmã atuam independentemente, permitindo que as duas cromátides-irmãs sejam atraídas para polos opostos.

(A) Na metáfase da meiose II, os cinetocoros das cromátides-irmãs apontam em direções opostas. (B) Na anáfase da meiose II, as coesinas que mantêm as cromátides-irmãs unidas pelo centrômero são degradadas, permitindo que os microtúbulos do cinetocoro puxem as duas cromátides-irmãs para polos opostos.



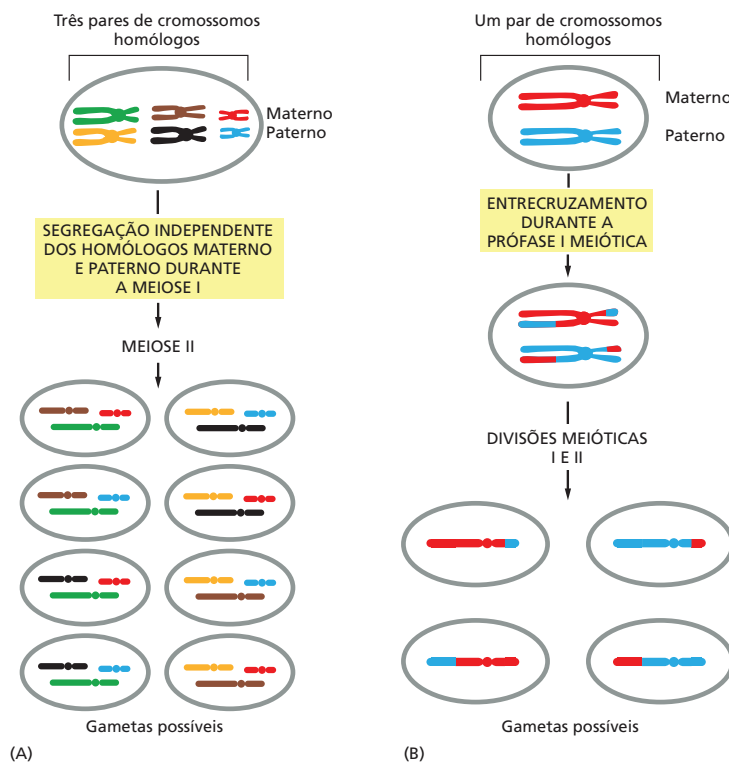
materno ou paterno é feita ao acaso, como no jogo de cara ou coroa com uma moeda. Assim, cada gameta contém alguns cromossomos de origem paterna e alguns de origem materna (Figura 19-15A). Essa distribuição aleatória depende apenas da forma como cada bivalente é posicionado quando se alinha sobre o fuso durante a metáfase da meiose I. O fato de o homólogo materno ou paterno ser capturado pelos microtúbulos de um polo ou do outro depende de que lado do bivalente ele está quando os microtúbulos se conectam ao seu cinetocoro (ver Figura 19-13). Visto que a orientação de cada bivalente no momento de sua captura é completamente aleatória, a distribuição de cromossomos de origem paterna e materna também o será.

Graças a essa distribuição aleatória de homólogos maternos e paternos, um indivíduo poderia, em princípio, produzir  $2^n$  gametas geneticamente diferentes, em que  $n$  é o número haploide de cromossomos. Com 23 cromossomos para escolher, cada ser humano, por exemplo, poderia produzir, teoricamente,  $2^{23}$  ou  $8,4 \times 10^6$  gametas geneticamente distintos. O número real de diferentes gametas que cada pessoa pode produzir, no entanto, é muito maior do que esse, pois o entrecruzamento que ocorre durante a meiose fornece uma segunda fonte de segregação genética aleatória. Ocorrem, em média, entre duas e três trocas entre cada par de homólogos humanos, gerando novos cromossomos com novas combinações de alelos maternos e paternos. Visto que o entrecruzamento ocorre em regiões mais ou menos aleatórias sobre o cromossomo, cada meiose produzirá quatro conjuntos inteiramente novos de cromossomos (Figura 19-15B).

A distribuição aleatória dos cromossomos maternos e paternos, junto com a mistura genética promovida pelo entrecruzamento, proporciona uma fonte de variação genética quase ilimitada aos gametas produzidos por um único indivíduo. Considerando-se que cada pessoa é formada pela fusão desses gametas produzidos por dois indivíduos completamente diferentes, a riqueza da variabilidade humana que vemos ao nosso redor não deve nos surpreender, mesmo se estivermos considerando apenas membros de uma única família.

**QUESTÃO 19-1**

Por que você acha que os organismos não usam apenas as primeiras fases da meiose (até e incluindo a divisão celular da meiose I) para a divisão mitótica normal de células somáticas?



**Figura 19-15** Dois tipos de segregação genética geram novas combinações cromossômicas durante a meiose. (A) A segregação independente de cromossomos homólogos maternos e paternos durante a meiose produz  $2^n$  diferentes gametas haploides em um organismo que possui  $n$  cromossomos. Neste exemplo,  $n$  é igual a 3, e existem  $2^3$ , ou 8, diferentes gametas possíveis. Para simplificar, não foi ilustrado o entrecruzamento nesse esquema. (B) O entrecruzamento durante a prófase I meiótica promove a troca de segmentos de DNA entre cromossomos homólogos e consequentemente redistribui os genes em cada cromossomo específico. Para simplificar, apenas um par de cromossomos homólogos foi ilustrado. Em todas as meioses ocorre tanto a distribuição independente dos cromossomos como o entrecruzamento.

## A meiose não é à prova de erros

A distribuição de cromossomos que ocorre durante a meiose é um feito admirável do controle molecular: em humanos, cada meiose exige que a célula inicial mantenha um controle absoluto de 92 cromossomos (23 pares, cada um dos quais previamente duplicados) e que ocorra a distribuição de um conjunto completo para cada gameta. Assim, não é de admirar que possam ocorrer erros na distribuição dos cromossomos durante esse processo complexo.

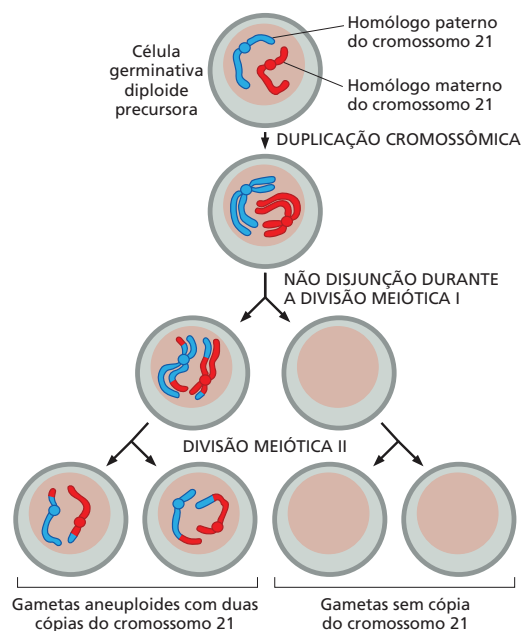
Às vezes, os homólogos não conseguem separar-se de forma adequada – um fenômeno conhecido como *não disjunção*. Como resultado, algumas das células haploides produzidas não possuem um determinado cromossomo, ao passo que outras apresentam mais do que uma cópia desse mesmo cromossomo. Se utilizados para a fecundação, tais gametas darão origem a embriões anormais, a maioria dos quais não se desenvolverá. Alguns, no entanto, sobreviverão. Por exemplo, a *síndrome de Down* – um transtorno associado com deficiência cognitiva e características físicas anormais – é causada pela presença de uma cópia extra do cromossomo 21. Essa falha resulta da não disjunção de um par de cromossomos 21 durante a meiose, o que leva à formação de um gameta que contém duas cópias desse cromossomo, em vez de uma (**Figura 19-16**). Quando esse gameta anormal se funde com um gameta normal durante a fecundação, o embrião gerado conterá três cópias do cromossomo 21, em vez de duas. Esse desequilíbrio cromossômico gera uma dose extra das proteínas codificadas pelo cromossomo 21 e, assim, interfere no desenvolvimento adequado do embrião e nas funções normais no adulto.

A frequência de erros de segregação de cromossomos durante a produção de gametas humanos é incrivelmente alta, em particular no sexo feminino: ocorre não disjunção em cerca de 10% das meioses em óocitos humanos, dando origem a óvulos que contêm um número errado de cromossomos (uma condição denominada *aneuploidia*). A aneuploidia ocorre menos em espermatozoides humanos, possivelmente em função da ocorrência de um controle de qualidade mais rigoroso durante o seu desenvolvimento em comparação ao que ocorre durante o desenvolvimento dos óvulos. Acredita-se que, se há uma falha durante a meiose em células masculinas, mecanismos de controle do ciclo celular são ativados, bloqueando a meiose e induzindo morte celular via apoptose. Independentemente de o erro de segregação ocorrer nos espermatozoides ou nos óvulos, acredita-se que a não disjunção seja uma das razões da alta taxa de insucesso gestacional (abortos espontâneos) no início da gravidez em humanos.

### QUESTÃO 19-2

Desconsiderando-se os efeitos das trocas sobre os cromossomos, um indivíduo humano pode, em princípio, produzir  $2^{23} = 8,4 \times 10^6$  gametas geneticamente diferentes. Quantas dessas possibilidades podem de fato ser produzidas na vida média de (A) uma mulher e (B) um homem, considerando que as mulheres produzem um óvulo por mês durante os seus anos férteis, enquanto os homens podem produzir centenas de milhões de espermatozoides a cada dia?

**Figura 19-16 Erros na segregação cromossômica durante a meiose podem resultar em gametas com número incorreto de cromossomos.** Neste exemplo, as cópias maternas e paternas do cromossomo 21 duplicado não conseguem sofrer uma separação normal durante a primeira divisão meiótica. Em consequência, dois dos gametas não recebem cópia alguma do cromossomo, enquanto os outros dois gametas recebem duas cópias em vez da cópia única adequada. Os gametas que recebem um número incorreto de cromossomos são chamados de gametas aneuploides. Se um deles participar do processo de fecundação, o zigoto resultante também terá um número anormal de cromossomos. Uma criança que recebe três cópias do cromossomo 21 terá síndrome de Down.



## A fertilização reconstitui um genoma diploide completo

Depois de ter visto como os cromossomos são divididos durante a meiose para formar células germinativas haploides, consideramos agora brevemente como eles são reunidos no processo da **fertilização** (ou fecundação) para gerar um novo zigoto com um conjunto diploide de cromossomos.

Dos 300 milhões de espermatozoides humanos ejaculados durante um ato sexual, apenas cerca de 200 alcançam a região de fertilização no oviduto. Os espermatozoides são atraídos para um óvulo por sinais químicos liberados tanto pelo óvulo quanto pelas células de suporte que o rodeiam. Ao encontrar o óvulo, um espermatozoide deve migrar por uma camada protetora de células e, em seguida, ligar-se a e atravessar, o revestimento do óvulo, chamado de *zona pelúcida*. Finalmente, o espermatozoide deve ligar-se à membrana plasmática que delimita o óvulo e fundir-se a ela (**Figura 19-17**). Apesar de a fertilização em geral ocorrer por meio desse processo de fusão entre espermatozoide e óvulo, ela também pode ser alcançada artificialmente pela injeção de um espermatozoide diretamente no citoplasma de um óvulo; esse processo costuma ser utilizado em clínicas de fertilização assistida quando existe algum problema que impede a fusão natural do espermatozoide com o óvulo.

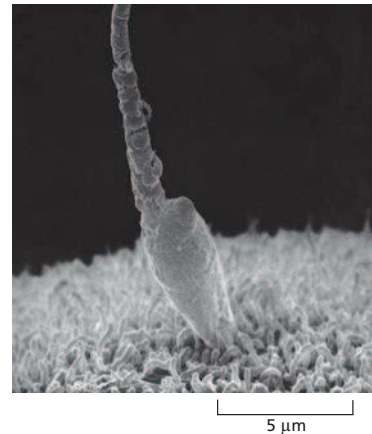
Embora diversos espermatozoides possam ligar-se a um mesmo óvulo (ver Figura 19-3), normalmente apenas um se fundirá com a membrana plasmática e introduzirá seu DNA no citoplasma do óvulo. O controle de tal etapa é de especial importância, pois garante que o óvulo fertilizado – também chamado de **zigoto** – contenha dois, e apenas dois, conjuntos de cromossomos. Existem diversos mecanismos que evitam que mais de um espermatozoide fertilize um único óvulo. Em um desses mecanismos, o primeiro espermatozoide a penetrar induz a liberação de uma onda de íons  $\text{Ca}^{2+}$  no citoplasma do óvulo. Esse fluxo de  $\text{Ca}^{2+}$ , por sua vez, desencadeia a secreção de enzimas que causam um “endurecimento” da zona pelúcida, o que impede que outros espermatozoides penetrem no óvulo. A onda de  $\text{Ca}^{2+}$  também ajuda a desencadear o desenvolvimento do óvulo fecundado. Para assistir a uma onda de cálcio induzida pela fertilização, ver **Animação 19.2**.

O processo de fertilização só estará completo, no entanto, quando os dois núcleos haploides (denominados *pronúcleos*) estiverem unidos e combinarem seus cromossomos gerando um único núcleo diploide. Logo após a fusão dos pronúcleos, a célula diploide começa a se dividir, formando uma bola de células que, por meio de ciclos repetidos de divisão celular e diferenciação, dará origem a um embrião e, finalmente, a um organismo adulto. A fertilização marca o início de um dos fenômenos mais incríveis de toda a biologia – o processo pelo qual um zigoto unicelular dispara o programa de desenvolvimento que dirige a formação de um novo indivíduo.

## MENDEL E AS LEIS DA HERANÇA

Em organismos que se reproduzem assexuadamente, o material genético do genitor é transmitido de forma exata para sua progênie. Assim, a prole é geneticamente idêntica ao genitor único. Antes do advento de Mendel e de seus trabalhos com ervilhas, alguns biólogos acreditavam que a herança na espécie humana apresentava esse mesmo padrão (**Figura 19-18**).

Mesmo que se diga que as crianças são semelhantes a seus genitores, elas não são “cópias em papel carbono” da mãe ou do pai. Graças aos mecanismos da meiose que acabamos de descrever, o sexo embaralha conjuntos preexistentes de informação genética, misturando os alelos em novas combinações, e produz descendentes que tendem a exibir uma mistura de traços derivados de ambos os genitores, bem como novas características. A capacidade de acompanhar as características que mostram alguma variação de uma geração para outra permitiu que os geneticistas comesçassem a decifrar as regras que governam a hereditariedade em organismos que se reproduzem sexuadamente.

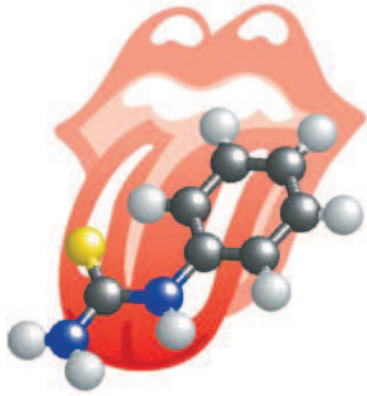


**Figura 19-17** Um espermatozoide se liga à membrana plasmática de um óvulo.

Micrografia eletrônica de varredura de um espermatozoide humano entrando em contato com um óvulo de hamster. O óvulo teve sua zona pelúcida retirada, expondo sua membrana plasmática, a qual é revestida por microvilosidades. Tais preparações de óvulos de hamster são algumas vezes utilizadas em clínicas de infertilidade para determinar se os espermatozoides de um indivíduo são capazes de penetrar em um óvulo. Os zigos resultantes desse teste não são viáveis. (Cortesia de David M. Phillips.)



**Figura 19-18** Uma teoria incorreta da hereditariedade sugeria que as características genéticas eram transmitidas unicamente pelo pai. Em apoio a essa teoria específica de herança uniparental, alguns pesquisadores, nos primórdios do uso da microscopia, alegavam ter sido capazes de detectar um pequeno ser humano completamente formado encolhido no interior da cabeça de espermatozoides.



**Figura 19-19 Algumas pessoas sentem esse sabor; outras, não.** A capacidade de perceber o sabor do produto químico feniltiocarbamida (PTC) é controlada por um único gene. Embora os geneticistas soubessem desde os anos de 1930 que a insensibilidade ao PTC é uma característica hereditária, apenas em 2003 é que os investigadores identificaram o gene responsável por essa característica, o qual codifica um receptor do gosto amargo. Pessoas insensíveis produzem uma proteína receptora de PTC que contém substituições de aminoácidos que, se imagina, reduzem a atividade do receptor.

As características mais fáceis de seguir são aquelas de fácil visualização ou mensuração. Em humanos, incluem-se nesta categoria características como a tendência para espirrar quando se é exposto ao sol, a presença de lóbulos da orelha ligados ou pendentes, ou a capacidade para detectar certos sabores ou odores (**Figura 19-19**). Obviamente, as leis da herança genética não foram descobertas pela observação dos lóbulos da orelha de humanos, mas seguindo-se características em organismos fáceis de cruzar e que produzem um grande número de descendentes. Gregor Mendel, o pai da genética, estudou principalmente ervilhas. No entanto, cruzamentos experimentais semelhantes podem ser realizados em moscas-da-fruta, vermes, cães, gatos, ou qualquer planta ou animal que possua as características de interesse, pois as mesmas leis básicas da herança genética aplicam-se a todos os organismos de reprodução sexuada: das ervilhas aos seres humanos.

Nesta seção, descrevemos as bases da herança genética em organismos de reprodução sexuada. Analisamos como o comportamento dos cromossomos durante a meiose – sua segregação nos gametas que então se unem de maneira aleatória para formar uma prole geneticamente distinta e característica – explica as leis da herança genética, a princípio evidenciadas por experimentação. Mas, primeiro, discutimos como Mendel, por meio do cruzamento de ervilhas no jardim de seu mosteiro, desvendou essas leis há mais de 150 anos.

## Mendel estudou características que são herdadas de forma descontínua



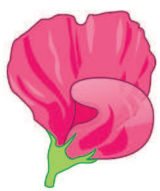






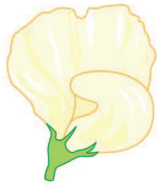




Mendel escolheu estudar plantas de ervilha porque elas são fáceis de cultivar em grande número e podem ser criadas em um pequeno espaço, como o existente no jardim de uma abadia. Ele controlava as plantas a serem cruzadas removendo o espermatozoide (pólen) de uma planta e esfregando-o nas estruturas femininas de outra. Esta cuidadosa polinização cruzada dava a Mendel certeza sobre a ancestralidade de cada planta de ervilha que ele examinava.

Mas talvez o mais importante para os objetivos de Mendel fosse o fato de as plantas de ervilha apresentarem diferentes variedades. Por exemplo, uma linhagem de ervilhas apresenta flores púrpuras, ao passo que outra apresenta flores brancas. Uma variedade produz sementes (ervilhas) com pele lisa, outra produz ervilhas enrugadas. Mendel escolheu avaliar sete características distintas (a cor da flor e o formato da ervilha, por exemplo), facilmente observáveis, e, mais importante, herdadas de forma descontínua: por exemplo, as plantas têm ou flores púrpura ou flores brancas, mas não apresentam colorações intermediárias (**Figura 19-20**).

## Mendel descartou teorias alternativas de herança genética

Os experimentos de cruzamento realizados por Mendel foram bastante diretos e simples. Ele começou com estoques geneticamente puros, ou plantas de “linhagens puras”, que produziam sempre descendentes da mesma variedade sob autofertilização (ou autofecundação). Se ele seguisse a cor da ervilha, por exemplo, ele usava plantas com ervilhas amarelas que sempre produziram descendentes com ervilhas amarelas, e plantas com ervilhas verdes que sempre produziram descendentes com ervilhas verdes.

Os antecessores de Mendel haviam usado organismos que apresentavam variação em diversas características. Esses investigadores muitas vezes se complicavam ao tentar caracterizar descendentes cuja aparência era tão complexa que não podia ser facilmente comparada com a de seus genitores. Porém, a abordagem diferencial de Mendel consistiu na observação de uma única característica por vez. Em um experimento típico, ele realizava a polinização cruzada de duas de suas variedades puras. Ele então registrava a herança da característica selecionada na próxima geração. Por exemplo, Mendel cruzou plantas produtoras de ervilhas amarelas com plantas produtoras de ervilhas verdes e verificou que toda a descendência híbrida resultante, chamada de primeira prole, ou geração  $F_1$ , era composta por ervilhas amarelas (**Figura 19-21**). Ele obteve um resultado

	Formato da semente	Cor da semente	Cor da flor	Posição da flor	Formato da vagem	Cor da vagem	Altura da planta
Uma forma de traço (dominante)							
	Lisa (R)	Amarela (Y)	Púrpura	Flores axiais	Inflada	Verde	Alta
Uma segunda forma de traço (recessivo)							
	Rugosa (r)	Verde (y)	Branca	Flores terminais	Constrita	Amarela	Baixa

semelhante para cada traço ou característica: todos os híbridos da F<sub>1</sub> se assemelhavam a apenas um dos seus dois genitores.

Se Mendel tivesse interrompido suas observações neste ponto, apenas na geração F<sub>1</sub>, ele poderia ter desenvolvido algumas ideias bastante equivocadas sobre a natureza da hereditariedade: estes resultados parecem apoiar a teoria de herança uniparental, que afirma que a aparência da prole irá coincidir com um dos genitores (ver, por exemplo, a Figura 19-18). Felizmente, Mendel levou adiante seus experimentos de cruzamento e no passo seguinte cruzou as plantas da F<sub>1</sub> entre elas (ou permitiu que houvesse autofecundação) e examinou os resultados.

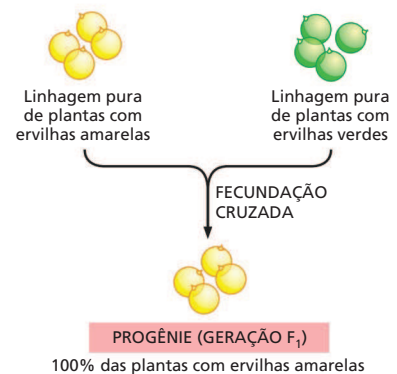
## Os experimentos de Mendel revelaram a existência de alelos dominantes e recessivos

Uma questão óbvia surge ao observarmos a prole dos experimentos iniciais de fertilização cruzada de Mendel, como os mostrados na Figura 19-21: o que aconteceu com as características que desapareceram na geração F<sub>1</sub>? Teriam as plantas parentais que produziam ervilhas verdes, por exemplo, de algum modo, sido incapazes de contribuir geneticamente para a sua prole? Para resolver essa questão, Mendel permitiu que as plantas F<sub>1</sub> sofressem autofecundação. Se a característica para produção de ervilhas verdes tivesse sido perdida, então as plantas F<sub>1</sub> seriam capazes de produzir apenas ervilhas amarelas na próxima geração, a geração F<sub>2</sub>. Em vez disso, ele descobriu que a “característica desaparecida” reaparecia: apesar de três quartos da prole de uma geração F<sub>2</sub> serem compostos por ervilhas amarelas, um quarto era composto por ervilhas verdes (Figura 19-22). Mendel observou esse mesmo tipo de comportamento em cada uma das outras seis características que ele examinou.

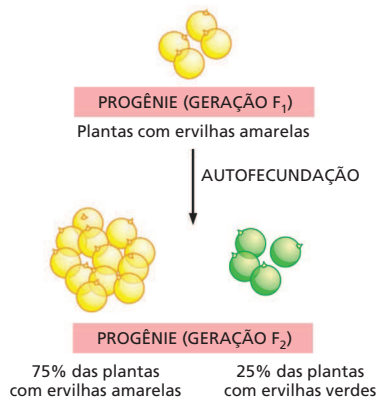
Levando essas observações em consideração, Mendel propôs que a herança de características é governada por fatores hereditários (que hoje chamamos de genes), e que esses fatores ocorrem em versões alternativas que são as bases das variações observadas nas características herdadas. O gene que definia a coloração da ervilha, por exemplo, existia em duas “versões” – uma que direcionava a produção de ervilhas amarelas e outra que produzia as verdes. Tais versões alternativas de um gene agora são chamadas de *alelos*, e toda a coleção de alelos em um indivíduo – seu componente genético – é conhecida como seu **genótipo**.

O grande avanço conceitual de Mendel foi propor que, para cada característica, um organismo deve herdar duas cópias, ou alelos, de cada gene – um proveniente de

**Figura 19-20 Mendel estudou sete características herdadas de modo descontínuo.** Para cada característica, as plantas apresentam uma ou outra forma, sem intermediários entre elas. Como analisamos a seguir, uma das variantes de cada característica é dominante, e a outra é recessiva.



**Figura 19-21 Variedades de linhagens puras, quando cruzadas entre si, produzem prole híbrida que se assemelha a um dos genitores.** Nesse caso, plantas de uma linhagem pura, produtora de ervilhas verdes, cruzadas com plantas de uma linhagem pura produtora de ervilhas amarelas, sempre produzem prole com ervilhas amarelas.



**Figura 19-22** A aparência da geração  $F_2$  mostra que um indivíduo possui dois alelos de cada gene. Quando as plantas  $F_1$  da Figura 19-21 sofrem autofecundação (ou são cruzadas entre elas), 25% da progênie produz ervilhas verdes.

sua mãe e um de seu pai. As linhagens parentais puras, ele teorizou, possuíam, cada uma, um par de alelos idênticos – as plantas de ervilhas amarelas possuíam dois alelos para ervilhas amarelas, e as plantas de ervilhas verdes possuíam dois alelos para ervilhas verdes. Um indivíduo que possui dois alelos idênticos é chamado de **homozigoto** para essa característica. As plantas híbridas  $F_1$ , por outro lado, haviam recebido dois alelos diferentes – um que determinava ervilhas amarelas, e outro, ervilhas verdes. Essas plantas eram **heterozigotas** para a característica de interesse.

A aparência, ou **fenótipo**, de um organismo depende de quais versões de cada alelo ele herda. Para explicar o desaparecimento de uma característica na geração  $F_1$  e seu reaparecimento na geração  $F_2$ , Mendel supôs que, para qualquer par de alelos, um alelo é *dominante* e o outro é *recessivo* (ou “escondido”). O alelo dominante será responsável pela determinação do fenótipo da planta sempre que presente. No caso da cor da ervilha, o alelo que determina ervilhas amarelas é dominante; o alelo para ervilhas verdes é recessivo.

Uma consequência importante da heterozigosidade, e da dominância e da recessividade, é que nem todos os alelos presentes em um indivíduo podem ser detectados pela simples observação de seu fenótipo. Os humanos possuem aproximadamente 30.000 genes, e cada um de nós é heterozigoto para a grande maioria deles. Assim, todos possuímos uma grande quantidade de informação genética que permanece escondida, não aparente em nosso fenótipo pessoal, mas que pode revelar-se em gerações futuras.

## Cada gameta carrega um único alelo para cada característica

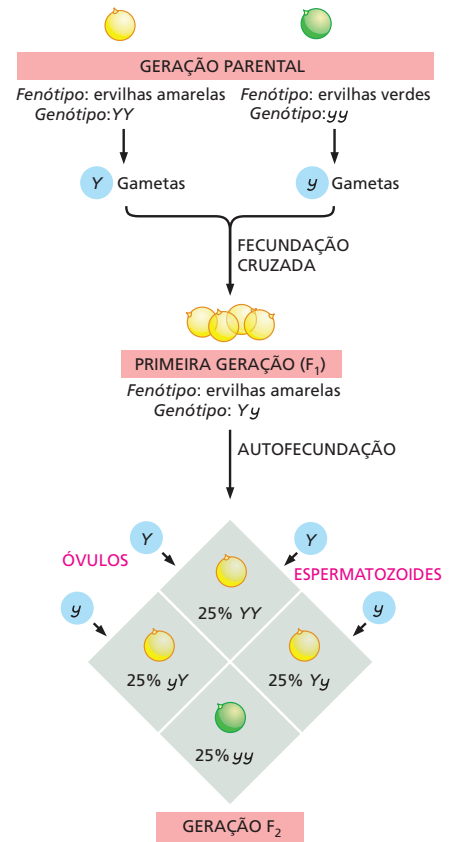
A teoria de Mendel – de que, para cada gene, um indivíduo herdará uma cópia de sua mãe e uma cópia de seu pai – nos leva a algumas questões organizacionais. Se um organismo possui duas cópias de cada gene, como ele transmite apenas uma cópia para sua progênie? E como esses conjuntos de genes se reencontram e se unem novamente na prole resultante?

Mendel postulou que, quando os espermatozoides e os óvulos eram formados, as duas cópias de cada gene presentes em um genitor seriam separadas, ou segregariam, de tal maneira que cada gameta receberia apenas um alelo para cada característica. Para as plantas de ervilha, cada ovo (óvulo) e cada espermatozoide (pólen) receberia apenas um alelo para a cor da ervilha (amarelo ou verde), um alelo para a forma da ervilha (lisa ou enrugada), um alelo para a cor da flor (púrpura ou branca), e assim por diante. Durante a fecundação, o espermatozoide transportando um ou outro alelo deve unir-se a um óvulo transportando uma das variantes do alelo para produzir um ovo ou zigoto fertilizado com dois alelos. Qual espermatozoide se unirá a qual óvulo durante o processo de fecundação é algo devido absolutamente ao acaso.

Este princípio da hereditariedade é apresentado na primeira lei de Mendel, a **lei de segregação**. Ele afirma que os dois alelos para cada característica separam-se (ou segregam) durante a formação dos gametas e, em seguida, se unem de modo aleatório – um de cada genitor – durante a fecundação. De acordo com essa lei, as plantas híbridas  $F_1$  com ervilhas amarelas produzem duas classes de gametas: a metade dos gametas herdará o alelo para ervilhas amarelas, e a metade restante herdará o alelo para ervilhas verdes. Quando as plantas híbridas sofrerem autopolinização, essas duas classes de gametas irão se unir aleatoriamente. Como consequência, quatro diferentes combinações de alelos podem ocorrer na prole  $F_2$  (**Figura 19-23**). Um quarto das plantas  $F_2$  receberá dois alelos que determinam ervilhas verdes; essas plantas obviamente, originarão ervilhas verdes. Um quarto das plantas receberá dois alelos que determinam ervilhas amarelas e produzirá ervilhas amarelas. No entanto, metade das plantas herdará um alelo para ervilhas verdes e um alelo para ervilhas amarelas. Visto que o alelo para ervilhas amarelas é dominante, essas plantas – assim como seus genitores heterozigotos  $F_1$  – produzirão ervilhas amarelas. No cômputo geral, três quartos da prole produzirão ervilhas amarelas e um quarto produzirá ervilhas verdes. Assim, a lei da segregação de Mendel é capaz de explicar a relação 3:1 que ele observou nas plantas da geração  $F_2$ .



**Figura 19-23** Plantas parentais produzem gametas contendo, cada um, um alelo para cada característica; o fenótipo da prole depende da combinação dos alelos recebidos. Nesta figura podemos observar tanto o genótipo quanto o fenótipo das plantas de ervilha que foram cruzadas nos experimentos ilustrados nas Figuras 19-21 e 19-22. As plantas da linhagem pura de ervilhas amarelas produzem apenas gametas que contêm Y, ao passo que as plantas da linhagem pura de ervilhas verdes produzem apenas gametas que contêm y. A progênie F<sub>1</sub> de um cruzamento entre esses genitores produz apenas ervilhas amarelas, e apresenta um genótipo Yy. Quando essas plantas híbridas são cruzadas umas com as outras, 75% da prole produz ervilhas amarelas, e 25% da prole produz ervilhas verdes. A caixa cinza na parte inferior, chamada de diagrama de Punnett em homenagem a um matemático britânico, discípulo de Mendel, permite acompanhar a segregação dos alelos durante a formação dos gametas e prever os resultados de experimentos de cruzamento como o descrito na Figura 19-22. De acordo com o sistema desenvolvido por Mendel, letras maiúsculas indicam um alelo dominante, e letras minúsculas, um alelo recessivo.



## A lei da segregação de Mendel se aplica a todos os organismos de reprodução sexuada

A lei da segregação de Mendel foi capaz de explicar os dados para todas as características que ele examinou em plantas de ervilha, e ele replicou suas descobertas básicas com plantas de milho e feijão. Além disso, as regras que governam a herdabilidade não se limitam às plantas: elas se aplicam a todos os organismos que se reproduzem sexuadamente (Figura 19-24).

Considere um fenótipo em humanos que seja resultante da ação de um único gene. A principal forma de *albinismo* – albinismo tipo II – é uma condição rara, herdada de maneira recessiva em diferentes animais, inclusive em humanos. Do mesmo modo que as plantas de ervilha que produzem sementes verdes, os albinos são homocigotos recessivos: seu genótipo é aa. O alelo dominante do gene (denominado A) codifica uma enzima envolvida na produção de melanina, o pigmento responsável pela maior parte da cor castanha e preta presente no cabelo, na pele e na retina do olho. Como o alelo recessivo codifica uma versão dessa enzima com baixa atividade ou completamente inativa, os albinos têm cabelos brancos, pele branca e pupilas rosadas, pois a falta de melanina nos olhos permite que a coloração vermelha da hemoglobina nos vasos sanguíneos da retina seja visível.

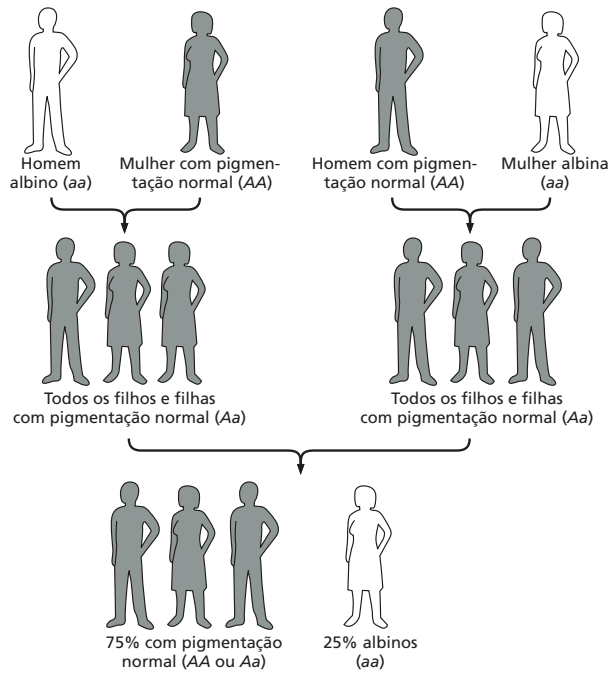
O albinismo é herdado da mesma forma que qualquer outra característica recessiva, incluindo as características das ervilhas verdes de Mendel. Se um homem albino do tipo II (genótipo aa) tem filhos com uma mulher albina do tipo II (também aa), todos os seus filhos serão albinos (aa). No entanto, se um homem não albino (AA) se casa e tem filhos com uma mulher albina (aa), seus filhos serão todos heterocigotos (Aa) e com pigmentação normal (Figura 19-25). Se dois indivíduos não albinos com um genótipo Aa começarem uma família, cada um dos seus filhos terá uma chance de 25% de ser albino (aa).

Naturalmente, os humanos em geral não possuem grupos familiares grandes o suficiente para que possamos observar com exatidão as frequências mendelianas.



**Figura 19-24** A lei da segregação de Mendel se aplica a qualquer organismo de reprodução sexuada. Cães são cruzados visando especificamente ao melhoramento de certas características fenotípicas, incluindo uma gama diversificada de tamanho do corpo, coloração da pelagem, formato da cabeça, comprimento do focinho, posição da orelha e padrões de pelo. Os cientistas têm realizado análises genéticas em dezenas de raças de cães para procurar os alelos responsáveis por essas características caninas comuns. Um único gene que codifica um fator de crescimento foi associado ao tamanho do corpo, e três genes adicionais respondem pelo comprimento do pelo, seu aspecto liso ou encaracolado, e a presença ou ausência de acessórios – espessamentos das sobrancelhas e barbicha – em quase todas as raças de cães. (Cortesia de Ester Inbar.)

**Figura 19-25** Todos os alelos recessivos seguem as mesmas leis de herança mendeliana. Aqui, traçamos a herança do albinismo do tipo II, uma característica recessiva em humanos associada a um único gene. Observe que indivíduos com pigmentação normal podem ser homocigotos (AA) ou heterocigotos (Aa) para o alelo dominante A.



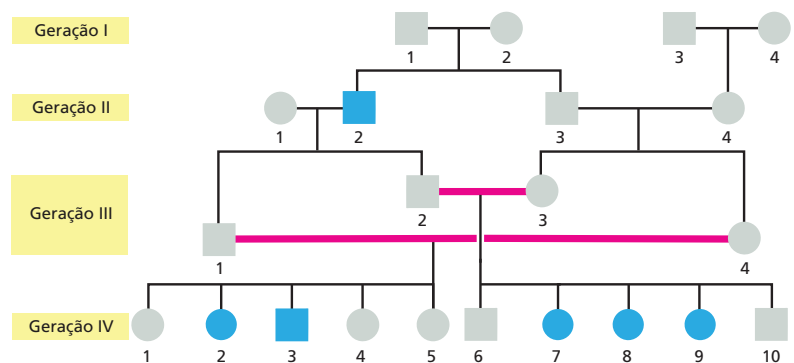
**Figura 19-26** Um heredograma ilustra o risco de casamentos entre primos em primeiro grau. Aqui é apresentado um heredograma real de uma família na qual está presente uma mutação recessiva rara causadora de surdez. De acordo com o convencional, os quadrados representam indivíduos do sexo masculino, e os círculos representam mulheres. Membros da família que apresentam o fenótipo de surdez estão indicados por símbolos azuis, ao passo que membros que não apresentam surdez estão em cinza. Uma linha preta horizontal entre um homem e uma mulher representa um cruzamento entre indivíduos não aparentados, e uma linha rosa horizontal representa um casamento entre parentes consanguíneos. A progênie de cada cruzamento está ilustrada na linha abaixo do respectivo cruzamento, em ordem de nascimento, da esquerda para a direita.

Indivíduos pertencentes à mesma geração estão numerados sequencialmente da esquerda para a direita para possibilitar sua identificação. Na terceira geração desse heredograma, por exemplo, o indivíduo 2, um homem não afetado, casa com uma prima em primeiro grau, indivíduo 3, também não afetada. Três de seus cinco filhos (indivíduos 7, 8 e 9, na quarta geração) apresentam surdez. Também na terceira geração, o indivíduo 1, irmão do indivíduo 2, também se casa com uma prima em primeiro grau (indivíduo 4, irmã de 3). Dois de seus cinco filhos apresentam surdez. (Adaptada de Z.M. Ahmed et al., *BMC Med. Genet.* 5:24, 2004. Com permissão de BMC Medical Genetics.)

nas. (Para a maioria de seus experimentos, Mendel chegou às suas conclusões após o cruzamento e a análise de milhares de plantas de ervilhas.) Os geneticistas que seguem a herança de características específicas em humanos contornam esse problema ao trabalharem com um grande número de famílias, ou com várias gerações de poucas grandes famílias, e ao estabelecerem **heredogramas** que mostram o fenótipo de cada membro da família para a característica relevante. A **Figura 19-26** mostra o heredograma de uma família que abriga um alelo recessivo para surdez. Ela também ilustra uma consequência prática importante das leis de Mendel: casamentos entre primos em primeiro grau apresentam um risco muito maior de gerar crianças homocigotas para uma mutação recessiva deletéria.

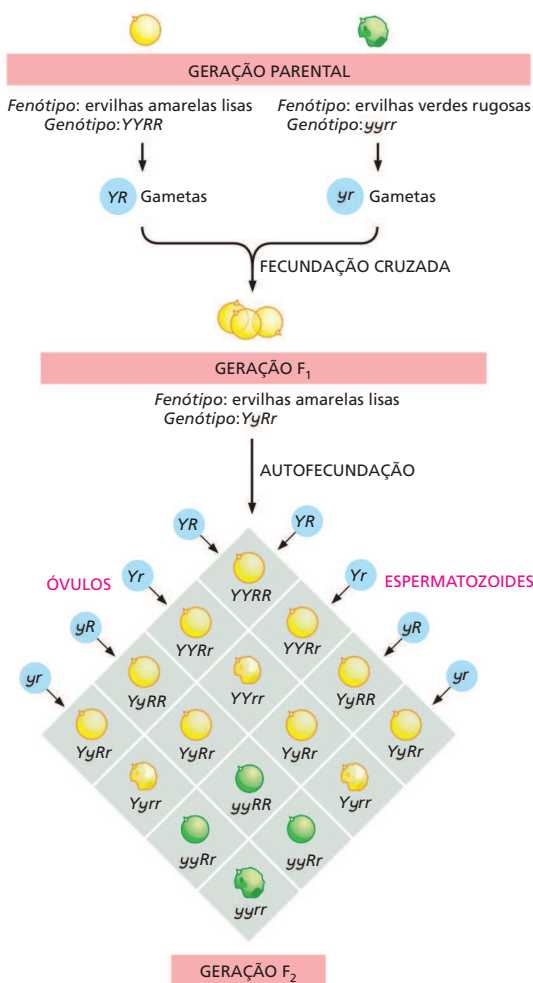
### Alelos para diferentes características segregam de forma independente

Mendel deliberadamente simplificou o problema da hereditariedade ao começar seus experimentos de cruzamento estudando a herança de uma única característica de cada vez, pelos chamados *cruzamentos mono-híbridos*. Ele então voltou sua atenção para cruzamentos multi-híbridos, examinando a herança simultânea de duas ou mais características aparentemente não relacionadas.



Na situação mais simples, um *cruzamento di-híbrido*, Mendel seguia a herança de duas características ao mesmo tempo: por exemplo, a forma e a coloração da ervilha. No caso da cor da ervilha, já vimos que o amarelo é dominante sobre o verde; para a forma da ervilha, a lisa é dominante sobre a rugosa (ver Figura 19-20). O que aconteceria quando plantas que diferiam em ambas as características estudadas fossem cruzadas? Novamente, Mendel deu início a seus estudos com linhagens parentais puras: a linhagem dominante produzia ervilhas amarelas lisas (seu genótipo era  $YYRR$ ), e a linhagem recessiva produzia ervilhas verdes rugosas ( $yyrr$ ). Uma das possibilidades é que ambas as características, cor e formato das sementes, fossem transmitidas dos parentais para sua prole como se estivessem ligadas em um mesmo bloco. Em outras palavras, as plantas sempre produziriam ou ervilhas amarelas e lisas ou verdes e rugosas. A outra possibilidade é que a cor e a forma da ervilha fossem herdadas de maneira independente, ou seja, em algum momento plantas que produzissem uma nova mistura das características – ervilhas amarelas rugosas ou ervilhas verdes lisas – deveriam surgir.

Todas as plantas da geração  $F_1$  apresentaram o fenótipo esperado: ervilhas amarelas e lisas. No entanto, esse resultado também poderia ocorrer se os alelos parentais estivessem ligados. Quando as plantas  $F_1$  foram submetidas à autofecundação, os resultados ficaram mais claros: os dois alelos para a cor da semente segregaram independentemente dos dois alelos para a forma da semente, produzindo quatro diferentes fenótipos de ervilha: amarela e lisa; amarela e rugosa; verde e lisa; e verde e rugosa (Figura 19-27). Mendel testou as sete características que havia selecionado para seus estudos com ervilhas em diferentes combinações de duas a duas e sempre observou uma frequência fenotípica característica de 9:3:3:1



**Figura 19-27** Um cruzamento di-híbrido (duas características) demonstra que os alelos podem segregar de forma independente. Os alelos que segregam independentemente são distribuídos nos gametas em todas as combinações possíveis. Assim, é igualmente possível encontrar o alelo  $Y$  com o alelo  $R$  ou com o alelo  $r$  nos gametas; e o mesmo vale para o alelo  $y$ . Portanto, quatro classes de gametas são produzidas em números aproximadamente iguais:  $YR$ ,  $Yr$ ,  $yR$  e  $yr$ . Quando esses gametas combinam-se de modo aleatório para produzir a geração  $F_2$ , os fenótipos de ervilha resultantes são amarela e lisa; amarela e rugosa; verde e lisa; e verde e rugosa em uma proporção de 9:3:3:1.

na geração  $F_2$ . A segregação independente de cada par de alelos durante a formação dos gametas é a segunda lei de Mendel – a **lei da distribuição independente**.

## O comportamento dos cromossomos durante a meiose fundamenta as leis da herança de Mendel

Até o momento, mencionamos alelos e genes como se fossem entidades etéreas, sem matéria. Hoje sabemos que os “fatores” de Mendel – que denominamos genes – são transportados nos cromossomos, os quais são distribuídos durante a formação dos gametas e novamente reunidos, sob novas combinações, nos zigotos, quando ocorre a fecundação. Os cromossomos, portanto, fornecem a base física para as leis de Mendel, e seu comportamento durante a meiose e a fertilização, que discutimos antes, explica perfeitamente essas leis.

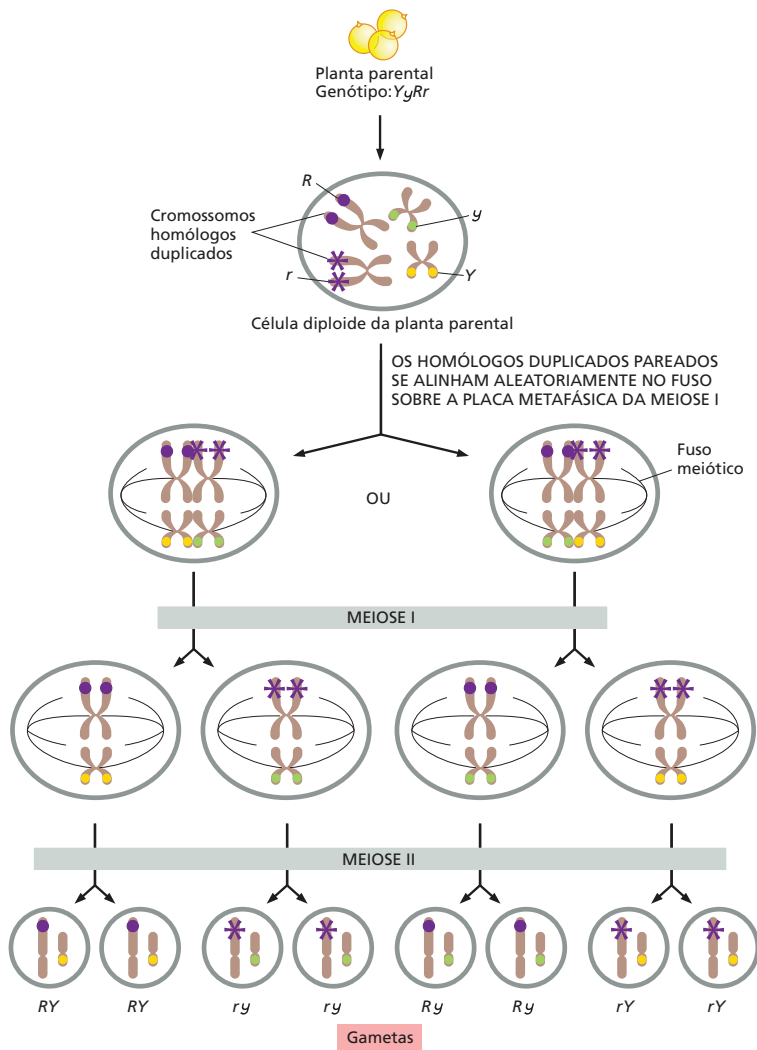
Durante a meiose, os homólogos maternos e paternos, e os genes que eles contêm, pareiam e, em seguida, separam-se uns dos outros conforme são distribuídos entre os gametas. Estas cópias cromossômicas maternas e paternas possuirão diferentes variantes, ou alelos, de muitos dos genes que carregam. Considere, por exemplo, uma planta heterozigota para ervilhas amarelas ( $Yy$ ). Durante a meiose, os cromossomos que carregam os alelos  $Y$  e  $y$  serão separados, dando origem a dois tipos de gametas haploides, aqueles que conterão o alelo  $Y$  e aqueles que conterão o alelo  $y$ . Em uma planta com autofecundação, esses gametas haploides se unirão para produzir os indivíduos diploides da próxima geração – que podem ser  $YY$ ,  $Yy$  ou  $yy$ . Em conjunto, os mecanismos meióticos que distribuem os alelos entre os gametas e a combinação dos gametas na fecundação fornecem a base física para a lei da segregação de Mendel.

Mas e o que dizer sobre a distribuição independente de múltiplas características? Como cada par de homólogos duplicados liga-se ao fuso e alinha-se na placa metafásica de forma independente durante a meiose, cada gameta herdará uma mistura aleatória dos cromossomos de origem paterna e materna (ver Figura 19-15A). Assim, os alelos de genes que se encontram em cromossomos diferentes segregarão de maneira independente.

Considere uma planta de ervilha que é heterozigota tanto para a coloração das sementes ( $Yy$ ) como para a forma da semente ( $Rr$ ). O par homólogo carregando os alelos de coloração irá ligar-se ao fuso meiótico sob uma orientação determinada: os microtúbulos de um polo ou de outro capturarão o homólogo que contém o alelo  $Y$  ou o seu homólogo  $y$ , fato este dependente da orientação do bivalente no momento dessa captura (Figura 19-28). A mesma situação ocorrerá em relação ao par homólogo que carrega os alelos relativos à forma da semente. Assim, o fato do gameta final receber a combinação de alelos  $YR$ ,  $Yr$ ,  $yR$  ou  $yr$  será inteiramente dependente da maneira sob a qual os dois pares de homólogos estavam posicionados quando foram capturados pelo fuso meiótico; cada resultado tem o mesmo grau de aleatoriedade que o arremesso de uma moeda em um jogo de cara ou coroa.

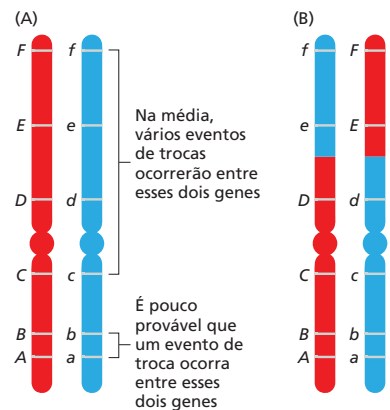
## Mesmo genes localizados no mesmo cromossomo podem segregar independentemente devido ao entrecruzamento (*crossing-over*)

Mendel estudou sete características, cada uma delas controlada por um gene distinto. Hoje sabemos que a maioria desses genes se encontra em cromossomos diferentes, o que facilmente explica a segregação independente que ele observou. Mas a segregação independente das diferentes características não exige necessariamente que os genes responsáveis estejam em cromossomos diferentes. Se dois genes estão distantes o suficiente um do outro no mesmo cromossomo, eles também segregarão de forma independente devido a eventos de entrecruzamento que ocorrem durante a meiose. Como discutimos antes, quando homólogos duplicados pareiam para gerar bivalentes, os homólogos maternos e paternos sempre sofrem entrecruzamento. Essa troca genética pode separar alelos que antes estavam juntos no mesmo cromossomo, levando-os a segregar em gametas distintos (Figura 19-29). Sabemos



**Figura 19-28** A separação dos cromossomos homólogos duplicados durante a meiose explica as leis da segregação e da distribuição independente de Mendel.

Aqui ilustramos a distribuição independente de alelos para a cor da semente, amarela ( $Y$ ) e verde ( $y$ ), e para a forma da semente, lisa ( $R$ ) e rugosa ( $r$ ), como um exemplo de como dois genes em diferentes cromossomos segregam independentemente. Embora não estejam ilustradas as trocas, elas não afetariam a distribuição independente dessas características, pois os dois genes se encontram em cromossomos diferentes.



**Figura 19-29** Genes que estão suficientemente distantes em um mesmo cromossomo segregarão independentemente.

(A) Visto que vários eventos de *crossing-over* ocorrem de modo aleatório sobre cada cromossomo durante a prófase da meiose I, dois genes no mesmo cromossomo obedecerão à lei da distribuição independente de Mendel se estiverem suficientemente distantes um do outro. Assim, por exemplo, há uma alta probabilidade de que trocas ocorram ao longo da região entre  $C/c$  e  $F/f$ , ou seja, um gameta portador do alelo  $F$  estará junto ao alelo  $c$  ou ao alelo  $C$  um número equivalente de vezes. Em contraste, os genes  $A/a$  e  $B/b$  estão muito próximos e, portanto, existe apenas uma pequena chance de que um entrecruzamento ocorra entre eles: dessa forma, é mais provável que o alelo  $A$  seja herdado junto com o alelo  $B$ , e o alelo  $a$  com o alelo  $b$ . A partir da frequência de recombinação, é possível estimar a distância entre os genes. (B) Um exemplo de uma troca que separou os alelos  $C/c$  e  $F/f$ , mas não os alelos  $A/a$  e  $B/b$ .

hoje, por exemplo, que os genes para a forma da ervilha e para a coloração da vagem que Mendel estudou estão localizados no mesmo cromossomo, mas, por estarem suficientemente distantes, eles segregam de forma independente.

Nem todos os genes segregam de maneira independente conforme a segunda lei de Mendel. Se os genes estão posicionados muito próximos do outro em um cromossomo, eles serão potencialmente herdados em bloco, como uma unidade. Por exemplo, em razão da sua proximidade, os genes humanos associados ao daltonismo e à hemofilia são caracteristicamente herdados em bloco. Por meio da medida de frequência de co-herdabilidade dos genes, os geneticistas podem determinar se dois genes específicos residem no mesmo cromossomo e, caso tal situação ocorra, qual a distância que os separa. Essas medidas de *ligação genética* foram utilizadas para mapear a posição relativa dos genes nos cromossomos de diferentes organismos. Tais **mapas genéticos** foram essenciais para o isolamento e a caracterização de genes mutantes responsáveis por doenças genéticas humanas, como a fibrose cística.

## Mutações em genes podem causar a perda ou o ganho de funções

Mutações produzem alterações hereditárias na sequência do DNA. Elas podem ter várias origens (discutidas no Capítulo 6) e podem ser classificadas pelo efeito que têm sobre a função do gene. Mutações que reduzem ou eliminam a atividade de um

**Figura 19-30** Mutações em genes codificadores de proteínas podem afetar o produto proteico de diversas maneiras. (A) Neste exemplo, a proteína normal ou “tipo selvagem” tem uma função específica indicada pelos raios vermelhos. (B) Diversas mutações de perda-de-função diminuem ou eliminam tal atividade. (C) Mutações de ganho-de-função aumentam essa atividade, como indicado, ou levam a um aumento na quantidade da proteína normal (não ilustrado).



gene são denominadas **mutações de perda-de-função** (Figura 19-30). Um organismo no qual ambos os alelos do gene possuem mutações de perda-de-função em geral exibirá um fenótipo anormal – diferente do fenótipo mais frequente (embora a diferença possa ser, por vezes, sutil e de difícil detecção). Em contraste, o heterozigoto, que possui um alelo mutante e um alelo normal, “tipo selvagem”, geralmente terá uma quantidade de produto de gene ativo suficiente para um funcionamento normal e para a manutenção do fenótipo normal. Assim, as mutações de perda-de-função costumam ser recessivas, pois, para a maioria dos genes, uma diminuição da quantidade normal do produto do gene em até 50% apresenta pouco impacto.

No caso das ervilhas de Mendel, o gene que define o formato da semente codifica uma enzima que auxilia a conversão de açúcares em moléculas ramificadas de amido. O alelo tipo selvagem dominante, *R*, produz uma enzima ativa que o alelo mutante recessivo, *r*, não é capaz de produzir. Devido à ausência dessa enzima, as plantas homocigotas para o alelo *r* contêm mais açúcar e menos amido do que as plantas que possuem o alelo dominante *R*, o que lhes dá uma aparência rugosa (ver Figura 19-20). As ervilhas-de-cheiro comercializadas nos supermercados são muitas vezes mutantes rugosas do mesmo tipo estudado por Mendel.

As mutações que aumentam a atividade de um gene ou do seu produto, ou que resultam na expressão do gene em circunstâncias inapropriadas, são denominadas **mutações de ganho-de-função** (ver Figura 19-30). Essas mutações costumam ser dominantes. Por exemplo, como vimos no Capítulo 16, certas mutações no gene *Ras* geram uma forma da proteína que está permanentemente ativa. Considerando que a proteína *Ras* normal está envolvida no controle da proliferação celular, a proteína mutante leva a uma multiplicação celular inadequada mesmo na ausência dos sinais normalmente necessários para estimular a divisão celular, e desse modo promove o desenvolvimento tumoral. Cerca de 30% de todos os cânceres humanos envolvem mutações dominantes de ganho-de-função no gene *Ras*.

## Cada um de nós carrega muitas mutações recessivas potencialmente prejudiciais

Como vimos no Capítulo 9, as mutações fornecem uma fonte de reserva para a atuação da evolução. Elas podem alterar a capacidade de adaptação de um organismo, tornando-o mais ou menos capaz de sobreviver e/ou de deixar descendentes. A seleção natural determina se essas mutações devem ser preservadas: aquelas que conferem uma vantagem seletiva a um organismo tendem a ser perpetuadas, enquanto aquelas que comprometem a adaptabilidade ou a capacidade de procriar de um organismo tendem a ser perdidas.

A grande maioria das mutações ao acaso ou é neutra (não apresenta efeito no fenótipo) ou é deletéria. Uma mutação deletéria dominante, ou seja, que exerce os seus efeitos negativos quando presente mesmo em uma única cópia, será eliminada assim que surgir. Em um caso extremo, se um organismo mutante não é capaz de se reproduzir, a mutação que provoca esta incapacidade será eliminada da população mutante quando o indivíduo morrer. No caso de mutações deletérias recessivas, a situação é um pouco mais complicada. Quando uma mutação deste tipo surge, ela em geral estará presente em uma única cópia. O organismo portador da mutação pode gerar progênie de maneira tão eficiente quanto qualquer outro indivíduo; a maioria da descendência herdará uma única cópia

da mutação e também será aparentemente saudável. No entanto, conforme esse indivíduo e seus descendentes começarem a acasalar entre eles, alguns herdarão duas cópias do alelo mutante e exibirão um fenótipo anormal.

Se esses indivíduos homocigotos forem incapazes de se reproduzir, duas cópias do alelo mutante serão eliminadas da população. No final das contas, será atingido um equilíbrio, em que a taxa de aparecimento de novas mutações no gene se iguala à velocidade em que estes alelos mutantes são perdidos por meio de acasalamentos que produzem indivíduos homocigotos mutantes anormais. Como consequência, muitas mutações recessivas prejudiciais estão presentes em indivíduos heterocigotos em uma frequência surpreendentemente alta, embora indivíduos homocigotos para o fenótipo deletério sejam raros. Assim, a forma mais comum de surdez hereditária (devido a mutações em um gene que codifica uma proteína das junções tipo fenda; ver Figura 20-29) ocorre em cerca de um em cada 4.000 nascimentos, mas em torno de um em cada 30 humanos é portador de um alelo mutante de perda-de-função do gene.

## A GENÉTICA COMO FERRAMENTA EXPERIMENTAL

Ao compreendermos como os cromossomos transmitem as informações genéticas de uma geração para a seguinte, não apenas desmistificamos as bases da herança: essa compreensão uniu a ciência da genética a outras ciências da vida, como a biologia celular, a bioquímica, a fisiologia e a medicina. A **genética** nos proporcionou uma poderosa ferramenta para desvendar as funções específicas dos genes e para compreender como variações nesses genes estão na base das diferenças entre uma espécie e outra, ou entre indivíduos dentro de uma mesma espécie. Tal conhecimento também trouxe benefícios práticos, pois a compreensão das bases genéticas e biológicas das doenças pode ajudar a estabelecer melhores diagnósticos, tratamentos e métodos de prevenção.

Nesta seção, descrevemos a *abordagem genética clássica* para a identificação de genes e para a determinação de sua influência no fenótipo de organismos experimentais, como leveduras ou moscas. O processo começa com a geração de um grande número de mutantes e a identificação dos raros indivíduos que apresentam um fenótipo de interesse. Ao analisar esses indivíduos mutantes raros e seus descendentes, podemos rastrear os genes responsáveis pelo fenótipo e descobrir o que esses genes normalmente fazem e como as mutações que alteram a sua atividade afetam a aparência e o comportamento do organismo.

Tecnologias modernas, sobretudo os novos métodos de sequenciamento e comparação de sequências genômicas, tornaram possível a análise dos genótipos de um grande número de indivíduos, incluindo humanos. Na parte final desta seção, discutimos como a análise de moléculas de DNA coletadas de famílias e populações humanas de todo o mundo está fornecendo pistas sobre nossa história evolutiva e sobre os genes que influenciam a nossa suscetibilidade a doenças.

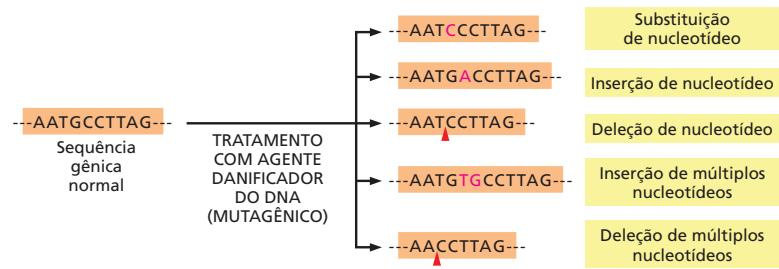
### A abordagem genética clássica teve início com a mutagenese aleatória

Antes do advento da tecnologia de DNA recombinante (apresentada no Capítulo 10), muitos genes eram identificados e caracterizados por meio da observação dos processos interrompidos quando da mutação desses genes. Esse tipo de análise começa com o isolamento de mutantes que apresentam um fenótipo incomum ou de interesse: moscas-da-fruta com olhos brancos ou asas enroladas, ou que sofrem paralisia quando expostas a altas temperaturas, por exemplo. Em seguida, uma análise reversa, partindo do fenótipo anormal, determina a alteração no DNA responsável por esse fenótipo. Esta **abordagem genética clássica**, ou seja, a busca de fenótipos mutantes e o isolamento dos genes responsáveis pelo fenótipo, é mais facilmente exequível em “organismos-modelo” que se reproduzem rapidamente e que são passíveis de manipulação genética, como bactérias, leveduras,

#### QUESTÃO 19-3

Imagine que cada cromossomo sofra apenas um evento de troca em cada cromátide durante cada meiose. Como seriam co-herdadas as características que são determinadas por genes que se encontram em extremidades opostas, em um mesmo cromossomo, em comparação com a co-herança observada para genes situados em dois cromossomos distintos? Compare essa situação com o observado na vida real.

**Figura 19-31 Existem diferentes formas de mutações.** Diferentes agentes mutagênicos tendem a provocar diferentes tipos de alterações. Alguns tipos de mutação comuns estão ilustrados aqui. Outros exemplos incluem alterações em grandes segmentos de DNA, como deleções, duplicações e rearranjos cromossômicos (não ilustrados).



vermes nematódeos, peixe-zebra e moscas-da-fruta. Uma breve revisão dessa abordagem clássica é apresentada no **Painel 19-1** (p. 669).

Embora possamos encontrar mutantes espontâneos com fenótipos interessantes pela triagem de uma coleção de milhares ou de milhões de organismos naturais, o processo pode ser muito mais eficiente se gerarmos mutações artificialmente com agentes que danificam o DNA, chamados de *agentes mutagênicos*. Agentes mutagênicos distintos induzem diferentes tipos de mutações no DNA (**Figura 19-31**). Nem todas as mutações produzirão uma alteração perceptível no fenótipo. No entanto, se tratarmos um grande número de organismos com agentes mutagênicos, podemos rapidamente gerar coleções de mutantes, aumentando as chances de encontrar um fenótipo interessante, como discutimos a seguir.

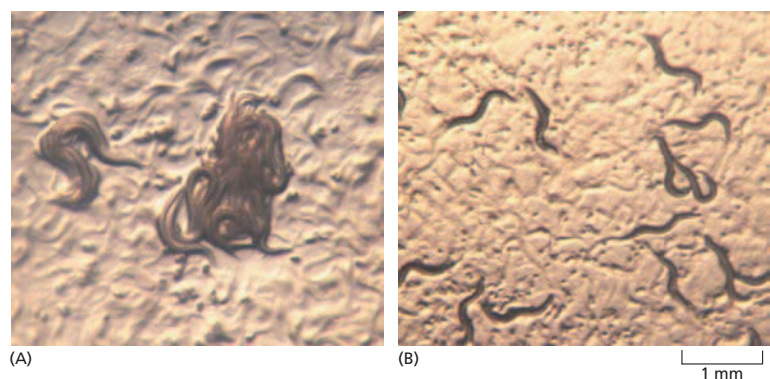
## Triagens genéticas identificam mutantes deficientes em processos celulares específicos

Uma **triagem genética** em geral envolve a análise de milhares de indivíduos que foram submetidos ao processo de mutagênese para identificar aqueles poucos que apresentam o fenótipo alterado de interesse. Por exemplo, para a identificação de genes envolvidos no metabolismo celular, devemos triar células de bactérias ou leveduras submetidas ao processo de mutagênese, selecionando aquelas que perderam a capacidade de crescer ou proliferar na ausência de um aminoácido específico ou de outro nutriente determinado.

Mesmo genes envolvidos em fenótipos complexos, como o comportamento social, podem ser identificados por triagens genéticas de organismos multicelulares. Por exemplo, cientistas identificaram e isolaram um gene que afeta o comportamento de alimentação em vermes pela triagem de animais que se alimentavam isoladamente, e não em grupos, como os indivíduos do tipo selvagem (**Figura 19-32**).

Avanços em tecnologias modernas tornaram possível a realização de triagens genéticas de amplo espectro, no genoma completo, em coleções (ou bibliotecas) de indivíduos em que quase todos os genes codificadores de proteínas haviam sido individualmente inativados. Além disso, essas bibliotecas mutantes muitas vezes podem ser triadas usando-se procedimentos automatizados. Por exemplo, os investigadores utilizaram interferência de RNA (explicado na Figura 10-34) para

**Figura 19-32 Triagens genéticas podem ser usadas para identificar mutações que afetam o comportamento de um animal.** (A) *C. elegans* do tipo selvagem engajados em processo de alimentação conjunta. Os nematódeos nadam até encontrar outros animais e só então iniciam o processo de alimentação. (B) Nematódeos mutantes se alimentam isoladamente. (Cortesia de Cornelia Bargmann, capa da Cell 94, 1998. Com permissão de Elsevier.)





### GENES E FENÓTIPOS

**Genes:** uma unidade funcional de herança, correspondente a um segmento de DNA que codifica uma proteína ou uma molécula de RNA não codificadora.  
**Genoma:** o conjunto de seqüências de DNA do organismo.  
**Lócus:** o sítio (local) de um gene no genoma  
**Alelos:** formas alternativas de um gene

**Tipo selvagem:** a forma normal, que ocorre naturalmente  
**Mutante:** diferente do tipo selvagem em razão de uma alteração genética (mutação)

**GENÓTIPO:** o conjunto específico de alelos que forma o genoma de um indivíduo  
**FENÓTIPO:** as características visíveis ou funcionais de um indivíduo

Homozigoto A/A      Heterozigoto a/A      Homozigoto a/a

O alelo A é **dominante** (em relação ao alelo a); o alelo a é **recessivo** (em relação ao alelo A)  
 No exemplo acima, o fenótipo do heterozigoto é igual ao de um dos homozigotos; nos casos em que o fenótipo do heterozigoto difere de ambos os homozigotos, os dois alelos são denominados **codominantes**.

### MEIOSE E MAPEAMENTO GENÉTICO

Célula diploide da linhagem germinativa  
 Genótipo  $\frac{AB}{ab}$

MEIOSE E ENTRECruzAMENTO

Genótipo Ab  
 Local da troca  
 Genótipo aB  
 Gametas haploides (óvulos ou espermatozoides)

Quanto maior a distância entre dois lócus em um cromossomo, maior é a chance de eles serem separados por um **crossing-over** (entrecruzamento) que ocorra em uma região qualquer entre eles. Se dois genes são dessa forma reorganizados em x% dos gametas, diz-se que eles estão separados em um cromossomo por uma **distância de mapeamento genético** de x unidades de mapa (ou x centimorgans).

### UM OU DOIS GENES?

Dadas duas mutações que produzem o mesmo fenótipo, como podemos determinar se essas mutações se encontram no mesmo gene? Se as mutações são recessivas (como frequentemente é o caso), a resposta pode ser encontrada por meio de um **teste de complementação**.

No tipo mais simples de teste de complementação, um indivíduo homozigoto para uma mutação é cruzado com um indivíduo homozigoto para a outra mutação. O fenótipo da prole pode responder à nossa questão.

#### COMPLEMENTAÇÃO: MUTAÇÕES EM DOIS GENES DIFERENTES

Mãe mutante homozigota      Pai mutante homozigoto

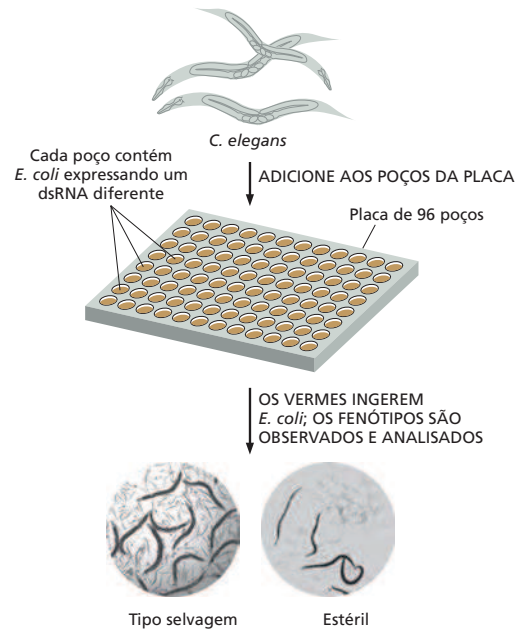
A prole híbrida apresenta **fenótipo normal**: uma cópia normal de cada gene está presente

#### AUSÊNCIA DE COMPLEMENTAÇÃO: DUAS MUTAÇÕES INDEPENDENTES NO MESMO GENE

Mãe mutante homozigota      Pai mutante homozigoto

A prole híbrida apresenta **fenótipo mutante**: não existe presente qualquer cópia normal do gene

**Figura 19-33 A interferência de RNA fornece um método conveniente para a realização de triagens genéticas de amplo espectro do genoma.** Neste experimento, cada poço de uma placa de 96 poços foi preenchido com *E. coli* que produzem um RNA de interferência de fita dupla (ds) diferente. As *E. coli* são a dieta-padrão para *C. elegans* criados em laboratório. Cada RNA de interferência pareia com a sequência de nucleotídeos de um único gene de *C. elegans*, inativando-o. Cerca de 10 vermes são adicionados a cada poço, onde eles ingerem as bactérias geneticamente modificadas. A placa é incubada durante vários dias, o que dá tempo para que os RNAs inativem seus genes-alvo e para que os vermes cresçam, acasalem e produzam sua progênie. A placa é então examinada em um microscópio, que pode ser controlado roboticamente, para a triagem de genes que afetam a capacidade dos vermes para sobreviver, reproduzir-se, desenvolver-se, ou outros fatores comportamentais. Na figura estão ilustrados vermes do tipo selvagem ao lado de um mutante que mostra uma diminuição da capacidade de reprodução. (De B. Lehner et al., *Nat. Genet.* 38:896–903, 2006. Com permissão de Macmillan Publishers Ltd.)



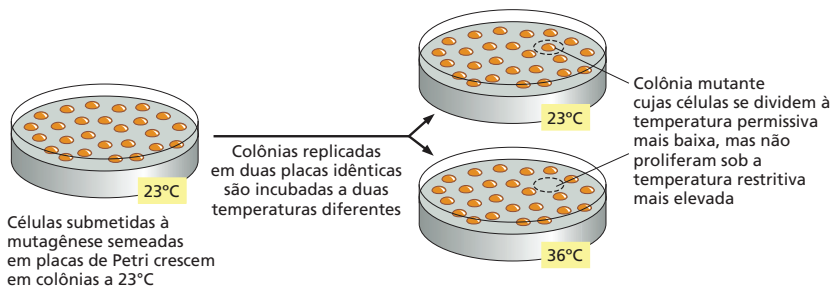
gerar vermes nematódeos com interrupção de atividade de cada possível gene codificador de proteínas isoladamente, sendo cada verme deficiente em apenas um gene. Essas bibliotecas podem ser rapidamente triadas para a identificação de alterações drásticas no fenótipo, como crescimento anormal, comportamento relacionado a movimentos descoordenados, diminuição da fertilidade ou desenvolvimento embrionário prejudicado (Figura 19-33). Usando tal estratégia, os genes necessários para uma característica em particular podem ser identificados.

## Mutantes condicionais permitem o estudo de mutações letais

As triagens genéticas representam uma poderosa abordagem para o isolamento e a caracterização de mutações compatíveis com a vida – aquelas que alteram a aparência ou o comportamento de um organismo sem o matar. Um problema surge, no entanto, se quisermos estudar genes essenciais, absolutamente necessários para os processos celulares fundamentais, como a síntese de RNA ou a divisão celular. Defeitos nesses genes costumam ser letais, ou seja, são necessárias estratégias especiais para isolar e propagar tais mutantes: se os mutantes não podem ser acasalados, não é possível estudar os seus genes.

Se o organismo de estudo é diploide – um camundongo ou uma planta de ervilhas, por exemplo – e o fenótipo mutante é recessivo, uma solução simples se apresenta. Indivíduos heterozigotos para a mutação terão um fenótipo normal e poderão ser criados ou cultivados. Quando eles acasalam uns com os outros, 25% da progênie serão compostos por mutantes homozigotos e apresentarão o fenótipo mutante letal; além disso, 50% da prole serão compostos por heterozigotos portadores da mutação, como seus genitores, e poderão ser utilizados para a manutenção do plantel.

Mas e se o organismo for haploide, como é o caso de muitas leveduras e bactérias? Uma forma de estudar mutações letais nesses organismos envolve o uso de *mutantes condicionais*, nos quais o produto proteico do gene mutante só é deficiente em determinadas condições. Por exemplo, nos mutantes que são *sensíveis à temperatura*, a proteína funciona normalmente dentro de uma determinada gama de temperaturas (chamadas de temperaturas *permissivas*), mas pode ser inativada por uma mudança para uma *temperatura não permissiva (restritiva)* que esteja fora deste espectro. Assim, o fenótipo anormal pode ser ligado e desligado apenas por meio de modificações na temperatura. Uma célula que contenha uma



**Figura 19-34** Mutantes sensíveis à temperatura são úteis para a identificação de genes e proteínas envolvidos em processos essenciais para a célula. Neste exemplo, células de levedura foram tratadas com um agente mutagênico, plaqueadas sobre uma placa de cultura a uma temperatura relativamente baixa e cultivadas para proliferarem, formando colônias. As colônias foram então transferidas para duas placas de Petri idênticas pelo uso da técnica denominada réplica em placas (*replica plating*). Uma dessas placas foi incubada à temperatura mais baixa e a outra foi incubada a uma temperatura mais alta. As células que contêm uma mutação sensível à temperatura em um gene essencial para a proliferação podem ser facilmente identificadas, pois sofrem divisão sob temperatura permissiva, mas não à temperatura mais alta, restritiva.

mutação sensível à temperatura em um gene essencial pode ser propagada à temperatura permissiva e, em seguida, induzida a expressar seu fenótipo mutante por uma alteração para uma temperatura restritiva (Figura 19-34).

Diferentes bactérias mutantes sensíveis à temperatura foram isoladas para identificar os genes que codificam as proteínas bacterianas necessárias para a replicação do DNA; os investigadores trataram grandes populações de bactérias com agentes mutagênicos e depois triaram as células, selecionando aquelas que haviam parado de sintetizar DNA quando aquecidas de 30°C a 42°C. Do mesmo modo, mutantes de levedura sensíveis à temperatura foram usados para identificar várias proteínas envolvidas na regulação do ciclo celular (ver Como Sabemos, p. 30-31) e no transporte de proteínas ao longo da via secretória (ver Figura 15-28).

## Um teste de complementação revela se duas mutações estão no mesmo gene

Uma triagem genética em larga escala pode revelar muitos organismos mutantes com o mesmo fenótipo. Estas mutações podem afetar o mesmo gene ou podem afetar diferentes genes que atuam em um mesmo processo. Como poderemos distinguir entre essas duas possibilidades? Se as mutações são recessivas e levam a uma perda de função, um teste de complementação pode revelar se elas afetam o mesmo ou diferentes genes.

No tipo mais simples de teste de complementação, um indivíduo homocigoto para uma mutação recessiva é acasalado com um indivíduo homocigoto para outra mutação. Se as duas mutações afetam o mesmo gene, a prole desse cruzamento apresentará o fenótipo mutante, pois carregará apenas cópias defeituosas do gene em questão. Se, ao contrário, as mutações afetam genes diferentes, a prole resultante apresentará o fenótipo do tipo selvagem, normal, pois ela possuirá uma cópia normal (e uma cópia mutante) de cada gene (ver Painel 19-1, p. 669).

Sempre que o fenótipo normal é restaurado neste tipo de teste, os alelos herdados dos dois genitores são chamados de complementares um ao outro (Figura 19-35). Por exemplo, os testes de complementação de mutantes identificados durante triagens genéticas revelaram que são necessários cinco genes para que as células de levedura sejam capazes de digerir o açúcar galactose, que 20 genes são necessários para a *E. coli* construir um flagelo funcional, e que muitas centenas de genes são essenciais para o desenvolvimento normal de um verme nematódeo adulto a partir de um óvulo fertilizado.



**Figura 19-35** Um teste de complementação pode revelar que mutações em dois genes diferentes são responsáveis pelo mesmo fenótipo anormal. Quando um pássaro albino (branco) de uma linhagem foi acasalado com um pássaro albino de uma linhagem diferente, a prole resultante apresentou coloração normal. Esta restauração da plumagem de tipo selvagem implica que as duas linhagens brancas apresentam ausência de coloração devido a mutações recessivas em genes diferentes. (De W. Bateson, *Mendel's Principles of Heredity*, 1st ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1913. Com permissão de Cambridge University Press.)

## O sequenciamento de DNA rápido e barato revolucionou os estudos genéticos em humanos

Triagens genéticas em organismos-modelo experimentais foram extremamente bem-sucedidas como metodologias para a identificação de genes e para o estabelecimento de suas relações com diversos fenótipos, muitos dos quais conservados entre esses organismos-modelo e os seres humanos. Mas tal abordagem não pode ser usada em humanos. Ao contrário de moscas, vermes, fungos e bactérias, os seres humanos não se reproduzem rapidamente, e é evidente que o uso de mutagênese intencional em humanos está fora de questão. Além disso, um indivíduo com um defeito grave em um processo essencial como a replicação do DNA iria morrer muito antes do nascimento, ou seja, antes de podermos avaliar o fenótipo.

No entanto, os humanos são um grupo atraente para estudos genéticos. Em função do imenso tamanho da população humana, mutações espontâneas não letais surgiram muitas vezes em todos os genes humanos. Uma proporção substancial dessas mutações permanece nos genomas dos humanos atuais. As mutações mais deletérias são descobertas quando os indivíduos mutantes procuram auxílio médico, um comportamento exclusivamente humano.

Com os recentes avanços que permitiram o sequenciamento de genomas humanos inteiros de forma rápida e pouco dispendiosa, podemos agora identificar essas mutações e estudar sua evolução e herança com abordagens que eram impossíveis até poucos anos atrás. Ao comparar as sequências de milhares de genomas humanos de diferentes partes do mundo, podemos agora identificar diretamente as diferenças de DNA que distinguem um indivíduo do outro. Tais diferenças nos dão pistas sobre nossas origens evolutivas e podem ser usadas para explorar as raízes das doenças.

## Blocos ligados de polimorfismos foram transmitidos adiante pelos nossos ancestrais

Quando comparamos as sequências de múltiplos genomas humanos, descobrimos que dois indivíduos quaisquer diferem em cerca de 1 a cada 1.000 pares de nucleotídeos. A maioria dessas variações é comum e relativamente inofensiva. Quando duas sequências variantes coexistem na população e ambas são comuns, essas variantes são denominadas **polimorfismos**. Muitos dos polimorfismos resultam da substituição de um único nucleotídeo, sendo chamados de **polimorfismos de nucleotídeo único**, ou **SNPs** (Figura 19-36). Os demais polimorfismos são, em grande parte, devidos a inserções ou deleções, e são chamados de *indels* quando a alteração é pequena, ou *variantes do número de cópias* (CNVs) quando ela é grande.

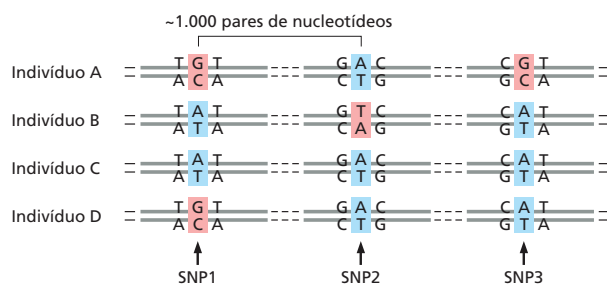
Embora essas variantes comuns possam ser encontradas ao longo de todo o genoma, elas não estão aleatoriamente, ou independentemente, distribuídas. Na verdade, elas tendem a se organizar em grupos denominados **blocos de haplótipos**, combinações de polimorfismos ou outros marcadores de DNA que são herdados como uma unidade.

### QUESTÃO 19-4

Quando dois indivíduos de diferentes subpopulações endocruzadas e isoladas de uma determinada espécie são cruzados, sua progênie geralmente apresenta o chamado "vigor híbrido": ou seja, a prole se apresenta mais robusta, saudável e fértil do que qualquer um dos genitores. Você pode sugerir uma possível explicação para este fenômeno?

**Figura 19-36** Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) são locais no genoma onde dois ou mais nucleotídeos variantes alternativos são comuns na população.

A maior parte desse tipo de variação no genoma humano se localiza em regiões cuja alteração não afeta significativamente a função de um gene.



Para entender por que existem tais blocos de haplótipos, precisamos considerar nossa história evolutiva. Acredita-se que os humanos modernos evoluíram a partir de uma população relativamente pequena, possivelmente de cerca de 10.000 indivíduos, que existia na África em torno de 60.000 anos atrás. Entre esse pequeno grupo de nossos ancestrais, algumas pessoas possuíam um determinado conjunto de variantes genéticas, enquanto outras possuíam conjuntos distintos. Os cromossomos de um ser humano atual apresentam uma combinação embaralhada de segmentos de cromossomos de diferentes membros desse pequeno grupo ancestral. Visto que apenas cerca de duas mil gerações nos separam desses antepassados, houve a manutenção de grandes segmentos de tais cromossomos ancestrais, que passaram dos genitores para a prole, sem que os eventos de trocas que ocorrem durante a meiose tenham sido capazes de separá-los. (Lembre-se, apenas poucos eventos de trocas ocorrem entre cada par de cromossomos homólogos [ver Figura 19-12]).

Consequentemente, certas sequências de DNA – e os polimorfismos a elas associados – foram herdadas em grupos ligados, apresentando pouco rearranjo genético entre as gerações. Estes são os blocos de haplótipos. Assim como os genes, que existem em diferentes formas alélicas, os blocos de haplótipos também ocorrem sob um número limitado de variantes comuns na população humana, cada uma representando uma combinação de polimorfismos de DNA transmitidos a partir de um antepassado distante, em particular.

## Nossas sequências genômicas fornecem pistas de nossa história evolutiva

Um exame detalhado dos blocos de haplótipos fornece informações intrigantes sobre a história das populações humanas. Novos alelos de genes são continuamente gerados por mutação; muitas destas variantes serão neutras, na medida em que não afetam o sucesso reprodutivo do indivíduo. Tais variantes têm a chance de se tornar comuns na população. Quanto maior o tempo transcorrido desde a origem de um alelo relativamente comum, como um SNP, menor será o bloco de haplótipos existente em torno dele: ao longo de muitas gerações, terão existido muitas chances para que eventos de trocas tenham separado um alelo antigo dos demais polimorfismos adjacentes. Assim, pela comparação do tamanho dos blocos de haplótipos de diferentes populações humanas, é possível estimar quantas gerações transcorreram desde a origem de uma mutação neutra específica. Combinando essas comparações genéticas com achados arqueológicos, os cientistas traçaram nossa história, partindo de um pequeno conjunto de ancestrais, e deduziram as mais prováveis rotas utilizadas por nossos antepassados quando eles deixaram a África (**Figura 19-37**).

Estudos mais recentes, comparando as sequências genômicas de seres humanos atuais com as sequências de Neanderthais e de outro grupo relacionado extinto, do sul da Sibéria, sugerem que a nossa saída da África foi um pouco mais complicada. Entre os humanos atuais, alguns compartilham uma pequena porcentagem de sequências de nucleotídeos com esses humanos arcaicos, suge-



**Figura 19-37** As populações humanas que atualmente se encontram dispersas pelo mundo se originaram na África há cerca de 60.000 a 80.000 anos. O mapa ilustra as rotas das primeiras migrações humanas bem-sucedidas. As linhas pontilhadas indicam duas rotas alternativas de saída da África que os nossos antepassados parecem ter utilizado. Estudos sobre o tamanho dos blocos de haplótipos sugerem que os europeus modernos são descendentes de uma população ancestral pequena que existiu há 30.000 a 50.000 anos. Blocos de haplótipos na população da Nigéria são significativamente menores, indicando que a população nigeriana se estabeleceu antes da europeia. Esses dados estão em concordância com dados arqueológicos que sugerem que os ancestrais dos atuais nativos australianos (setas vermelhas sólidas) – e as populações atuais da Europa e do Oriente Médio (rotas migratórias não ilustradas) – estabeleceram-se há cerca de 45.000 anos. (Modificada de P. Forster e S. Matsumura, *Science* 308:965–966, 2005. Com permissão de AAAS.)

rindo que alguns de nossos ancestrais acasalaram com os seus vizinhos durante sua caminhada pelo planeta.

Análises genômicas também podem ser usadas para estimar quando e onde os humanos adquiriram mutações que conferiram uma vantagem evolutiva específica, como a resistência a uma dada infecção. Tais mutações favoráveis acumularão rapidamente na população, pois os indivíduos que as carregam terão mais chances de sobreviver a uma epidemia e passar a mutação a seus descendentes. Uma análise de haplótipos pode ser usada para “datar” o aparecimento desse tipo de mutação favorável. Se ela surgiu há relativamente pouco tempo na população, terão ocorrido menos oportunidades para que processos de recombinação tenham separado as sequências do DNA em seu entorno, de modo que o bloco de haplótipos circundante será grande.

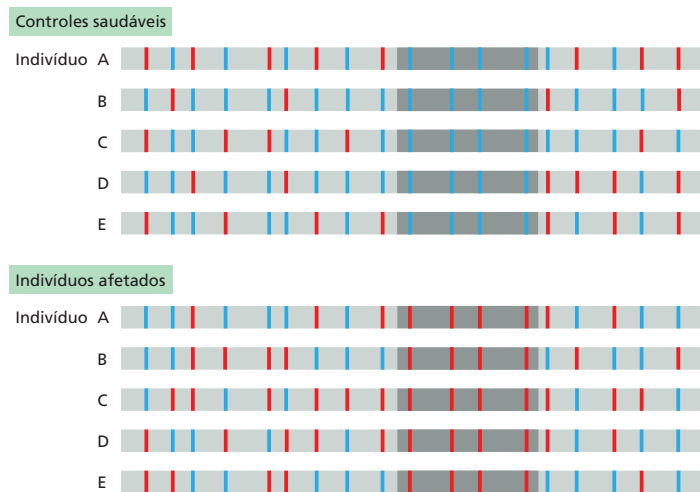
Essa situação é vista em dois alelos que conferem resistência à malária. Tais alelos são comuns na África, onde a malária é frequente. Eles estão inseridos em blocos de haplótipos anormalmente grandes, sugerindo um surgimento recente no conjunto gênico africano: um deles provavelmente há cerca de 2.500 anos e o outro há cerca de 6.500 anos. Assim, a análise de genomas humanos modernos pode identificar eventos importantes na história humana antiga, incluindo a exposição inicial a infecções específicas.

## Polimorfismos podem auxiliar a busca por mutações associadas a doenças

O estudo de polimorfismos também pode ter relevância prática para a saúde humana. CNVs, indels e SNPs podem ser utilizados como marcadores para a construção de mapas genéticos humanos ou para o direcionamento de buscas de mutações que predisõem os indivíduos a uma doença específica. Mutações que dão origem, repetidamente, a anormalidades raras, mas claramente definidas, como o albinismo ou a surdez congênita, podem muitas vezes ser identificadas pelo estudo de famílias afetadas. Doenças devidas a um único gene, ou monogênicas, com frequência são referidas como doenças *mendelianas*, pois o seu padrão de herança é tão fácil de seguir quanto os padrões das ervilhas rugosas ou das flores púrpura que foram estudados por Mendel. No entanto, no caso de várias doenças comuns, as raízes genéticas são mais complexas. Em vez de um único alelo de um único gene, essas doenças são o resultado da combinação de pequenas contribuições de múltiplos genes. Para essas condições *multigênicas*, como é o caso do diabetes ou da artrite, estudos populacionais são muitas vezes usados para rastrear genes que aumentam o risco de contrair a doença.

Em estudos populacionais, os investigadores coletam amostras de DNA de um grande número de pessoas que têm a doença e as comparam com amostras de um grupo de pessoas que não apresentam a doença. Eles buscam variantes – SNPs, por exemplo – que sejam mais comuns entre as pessoas que têm a doença. Visto que sequências de DNA adjacentes no cromossomo são herdadas em conjunto, a presença de tais SNPs pode indicar que um alelo que aumenta o risco para a doença está próximo (**Figura 19-38**). Embora, em princípio, a doença possa ser causada pelo próprio SNP estudado, é muito mais provável que o responsável seja uma alteração simplesmente relacionada a esse SNP.

Tais *estudos de associação genômica ampla* (ou *de amplo espectro*), que a princípio estavam focados em SNPs, têm sido usados na busca dos genes que predisõem os indivíduos a doenças comuns, como diabetes, doença arterial coronariana, artrite reumatoide e até mesmo depressão. Um estudo deste tipo está descrito em **Como Sabemos** (p. 676-677). Em muitas dessas condições, fatores ambientais e genéticos desempenham papéis importantes na determinação da suscetibilidade. Lamentavelmente, a maioria dos polimorfismos de DNA identificados até o momento eleva apenas ligeiramente o risco da doença. No entanto, ao promoverem informações sobre os mecanismos moleculares subjacentes às doenças comuns, esses resultados – bem como formas mais recentes e mais poderosas de analisar as diferenças existentes entre populações humanas – acabarão levando a melhores abordagens para o tratamento e a prevenção das doenças.



**Figura 19-38** Os genes que afetam o risco de desenvolvimento de uma doença comum podem muitas vezes ser rastreados por sua ligação a SNPs. No exemplo, o padrão de SNPs foi comparado entre dois grupos de indivíduos, um grupo de controles saudáveis e um grupo de indivíduos afetados por uma determinada doença comum. Um segmento de um cromossomo típico está ilustrado. Para a maioria dos sítios polimórficos neste segmento, o acaso determina a presença de uma (barras verticais vermelhas) ou outra (barras verticais azuis) das variantes do SNP; e a mesma aleatoriedade é vista tanto para o grupo de controle quanto para os indivíduos afetados. No entanto, na porção do cromossomo que está sombreada em cinza-escuro, há uma tendência: a maioria dos indivíduos normais possui a variante azul dos SNPs e a maioria dos indivíduos afetados possui as variantes vermelhas dos SNPs. Essa situação sugere que a região contém, ou está muito próxima a, um gene que está geneticamente ligado a essas variantes vermelhas dos SNPs e que predispõe à doença. Tal abordagem, com a utilização de controles cuidadosamente selecionados e de milhares de indivíduos afetados, pode ajudar a rastrear genes relacionados à doença, mesmo quando eles conferem apenas um pequeno aumento ao risco de desenvolvimento da condição estudada.

## A genômica está acelerando a descoberta de mutações raras que nos predispõem a doenças graves

As variantes genéticas que nos permitiram acompanhar as migrações de nossos antepassados e identificar alguns dos genes que aumentam o risco de desenvolvimento de doenças são bastante comuns. Elas surgiram há muito tempo, em nosso passado evolutivo, e ainda estão presentes, de uma forma ou de outra, em uma parcela substancial (1% ou mais) da população. Acredita-se que tais polimorfismos respondam por cerca de 90% das diferenças entre o genoma de dois indivíduos quaisquer. Mas quando tentamos ligar essas variantes comuns a diferenças na suscetibilidade a doenças ou a outras características hereditárias, como a altura, descobrimos que elas não apresentam tanto poder preditivo como havíamos imaginado: assim, por exemplo, a maioria confere aumentos relativamente pequenos – menos de duas vezes – no risco de desenvolvimento de uma doença comum.

Em oposição aos polimorfismos, variantes raras de DNA (muito menos frequentes do que os SNPs) podem ter grandes efeitos sobre o risco de desenvolvimento de algumas doenças comuns. Por exemplo, várias mutações diferentes de perda-de-função, cada uma delas individualmente rara, foram descritas como fortemente responsáveis pela predisposição para esquizofrenia e autismo. Muitas delas são mutações *de novo*, que surgiram de maneira espontânea nas células germinativas de um dos progenitores. O fato de que essas mutações surgem espontaneamente e com certa frequência pode ajudar a explicar a permanência desses distúrbios comuns entre nós – cada um deles observado em cerca de 1% na população – mesmo considerando que os indivíduos afetados deixam poucos ou nenhum descendente. Essas mutações raras, que podem surgir em um de centenas de genes diferentes, podem aumentar significativamente o risco de autismo e esquizofrenia, e poderiam explicar grande parte da sua variabilidade clínica. Visto que a seleção natural as mantém como raras, a maioria dessas variantes, com um grande efeito sobre o risco, não seria identificada por estudos de associação genômica ampla.

### QUESTÃO 19-5

Em uma recente análise automatizada, milhares de SNPs localizados ao longo do genoma foram analisados em conjuntos de amostras de DNA humano, os quais haviam sido separados em grupos de acordo com a idade. Para a maioria desses sítios, não houve alteração na frequência relativa das diferentes variantes em relação ao aumento de idade. Às vezes, embora raramente, a frequência de uma variante particular em uma posição diminuía progressivamente para pessoas com mais de 50 anos de idade. Qual das possíveis explicações a seguir lhe parece mais plausível?

- O nucleotídeo identificado pelo SNP nessa posição é instável e muta ao longo do envelhecimento.
- As pessoas nascidas há mais de 50 anos pertencem a uma população com tendência à perda dessa variante do SNP.
- A variante desse SNP altera um importante produto gênico de tal forma que ocorre redução da expectativa de vida em humanos, ou ela se encontra ligada a um alelo adjacente que possui esse mesmo efeito.

## O USO DOS SNPs PARA A COMPREENSÃO DAS DOENÇAS HUMANAS

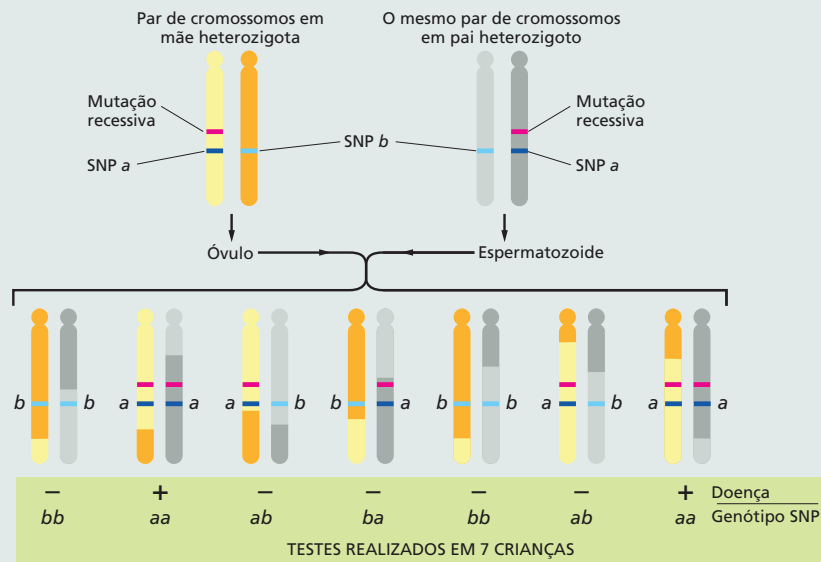
Para as doenças que têm suas raízes na genética, encontrar o gene ou genes responsáveis pode ser o primeiro passo para um melhor diagnóstico e tratamento, e mesmo para protocolos de prevenção. A tarefa não é simples, mas o acesso a polimorfismos como SNPs pode auxiliar este trabalho. Em 1999, um grupo internacional de cientistas selecionou e catalogou 300.000 SNPs – os polimorfismos de nucleotídeo único, comuns entre a população humana (ver Figura 19-36). Hoje, o banco de dados cresceu e inclui um catálogo de mais de 17 milhões de SNPs. Esses SNPs não apenas ajudam a definir as diferenças entre um indivíduo e outro; para os geneticistas, eles também servem como placas de sinalização que podem indicar e apontar o caminho rumo aos genes envolvidos em doenças humanas comuns, como diabetes, obesidade, asma, artrite e até mesmo situações como o desenvolvimento de cálculos biliares e a síndrome das pernas inquietas.

## Construindo um mapa

Uma forma pela qual os SNPs têm facilitado a busca de alelos que predisõem a doenças envolve seu uso como marcadores físicos necessários para a construção de mapas genéticos de ligação detalhados. Um mapa genético de ligação indica

as posições relativas de diferentes genes. Esses mapas se baseiam na frequência de co-herança de dois alelos – algo que pode ser determinado pela observação da frequência de ocorrência conjunta, em um indivíduo, das características fenotípicas associadas a esses dois alelos. Genes que se encontram próximos um do outro, no mesmo cromossomo, serão herdados em conjunto com muito mais frequência do que genes que estão distantes. A distância relativa entre dois genes pode ser calculada pela frequência de separação dos dois genes por meio de entrecruzamentos (ver Painel 19-1, p. 669).

Esse mesmo tipo de análise pode ser usado para determinar a ligação entre um SNP e um alelo. Basta simplesmente observar a co-herança do SNP com um determinado fenótipo, como uma doença hereditária, por exemplo. Se tal ligação for encontrada, isso indica que a mutação responsável pelo fenótipo é o próprio SNP ou, mais provavelmente, que ela se encontra perto desse SNP (Figura 19-39). E tendo em vista que conhecemos a localização exata na sequência do genoma humano de cada SNP que examinamos, a ligação nos indica em que vizinhança a mutação causal reside especificamente. Uma análise mais detalhada do DNA nessa região, em busca de deleções, inserções ou outras anormalidades funcional-



A doença é observada apenas em indivíduos da prole com o genótipo aa do SNP.

**CONCLUSÃO:** A mutação recessiva causadora da doença é co-herdada com a variante a do SNP.

Se a mesma correlação é observada em outras famílias que sejam analisadas, a mutação causadora da doença deve estar próxima ao a do SNP.

**Figura 19-39** A análise de SNPs pode propiciar a identificação da posição de uma mutação que causa uma doença genética. Nesta abordagem, estudou-se a herança conjunta de um fenótipo humano específico (no caso, uma doença genética) e um grupo determinado de SNPs. A figura ilustra a lógica utilizada em um caso comum de uma família em que ambos os genitores são portadores de uma mutação recessiva. Se os indivíduos com a doença, e apenas esses indivíduos, forem homocigotos para um determinado SNP, é provável que o SNP e a mutação recessiva que provoca a doença estejam próximos no mesmo cromossomo, como ilustrado. Para provar que uma ligação aparente é estatisticamente significativa, um grupo relativamente grande de indivíduos dessas famílias deverá ser examinado. Pela análise de mais indivíduos e pelo uso de mais SNPs, será possível localizar a mutação com exatidão. Hoje, o sequenciamento de genoma completo para encontrar a mutação pode ser tão rápido e barato quanto esta metodologia.



mente importantes na sequência do DNA de indivíduos afetados, poderá então levar à identificação precisa do gene crítico.

Esse tipo de análise de ligação costuma ser realizado em famílias que apresentam uma grande tendência ao desenvolvimento de uma determinada doença – quanto maior a família, melhor. O método funciona ainda melhor quando existe uma relação simples de causa e efeito, do tipo em que um gene mutante em particular causa, de forma direta e confiável, o transtorno, como é o caso, por exemplo, do gene mutante que provoca a fibrose cística. Mas a maioria das doenças comuns não é assim. Em geral, muitos fatores afetam o risco da doença, alguns genéticos, alguns ambientais e alguns apenas resultantes do acaso. Nestas condições, uma abordagem diferente é necessária para a identificação dos genes de risco.

## Estabelecendo associações

Os estudos de associação genômica ampla (*genome-wide association studies*) nos permitem descobrir variantes genéticas comuns que afetam o risco de doenças comuns, mesmo que cada variante altere apenas ligeiramente a suscetibilidade. Visto que as mutações que eliminam a atividade de um gene essencial possuem provavelmente um efeito devastador na capacidade de adaptação de um indivíduo mutante, elas tendem a ser eliminadas da população pela seleção natural e são observadas apenas raras vezes. As variantes genéticas que alteram apenas levemente a função de um gene, por outro lado, são muito mais comuns. Ao rastrear essas variantes comuns, ou polimorfismos, podemos trazer à tona alguns dos genes que contribuem para a biologia das doenças comuns.

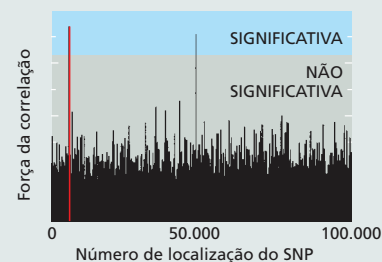
Os estudos de associação genômica ampla utilizam marcadores genéticos, como SNPs, que estão distribuídos por todo o genoma para comparar diretamente as sequências de DNA de duas populações: indivíduos que têm uma determinada doença *versus* aqueles que não têm essa doença. A abordagem identifica SNPs que estão mais presentes nas pessoas que têm a doença do que seria esperado ao acaso.

Consideremos o caso da *degeneração macular relacionada à idade* (DMRI), uma doença degenerativa da retina que é a principal causa de cegueira nos idosos. Com o intuito de identificar variações genéticas associadas à DMRI, pesquisadores analisaram um painel de cerca de 100.000 SNPs distribuídos pelo genoma. Eles determinaram a sequência de nucleotídeos de cada um desses SNPs em 96 indivíduos com DMRI e em 50 indivíduos que não a tinham. Entre os 100.000 SNPs, eles descobriram que um SNP em particular estava presente em uma frequência significativamente superior nos indivíduos que tinham a doença (Figura 19-40).

O SNP estava localizado em um gene denominado *Cfh* (*fator H do complemento*). Porém, o SNP estava localizado em um íntron desse gene e não parecia exercer qualquer efeito sobre o produto proteico. Tal SNP, por conseguinte, não parecia ser ele próprio responsável pelo aumento da suscetibilidade à DMRI. No entanto, ele direcionou a atenção dos pesquisadores para o gene *Cfh*. Eles então sequenciaram de novo a região em busca

de polimorfismos adicionais que poderiam ter sido herdados com mais frequência por indivíduos com DMRI, em conjunto com o SNP que já havia sido identificado. Eles identificaram três variantes que afetavam a sequência de aminoácidos da proteína Cfh. Uma delas substituiu uma histidina por uma tirosina em um sítio específico na proteína, e estava fortemente associada com a doença (além de quase sempre estar junto com o SNP original que havia colocado os investigadores na pista do gene *Cfh*). Indivíduos que possuíam duas cópias do alelo de risco apresentavam uma chance de cinco a sete vezes maior de desenvolver DMRI do que indivíduos que possuíam um alelo diferente do gene *Cfh*.

Várias outras equipes de pesquisa, usando uma abordagem semelhante de associação genética, também sugeriram o envolvimento de variantes do *Cfh* como fatores de suscetibilidade ao desenvolvimento de DMRI, o que reforçou a hipótese de que o gene *Cfh* tinha algo a ver com a biologia da doença. A proteína Cfh faz parte do sistema do complemento; ela ajuda a evitar que o sistema se torne hiperativo, uma condição que pode provocar inflamação e danos nos tecidos. Curiosamente, os fatores de risco ambientais associados à doença – tabagismo, obesidade e idade – também afetam a inflamação e a atividade do sistema complemento. Assim, seja qual for o mecanismo específico pelo qual o gene *Cfh* influencia o risco de desenvolvimento da DMRI, a descoberta de que o sistema do complemento é essencial nessa situação pode levar a novos testes para diagnóstico precoce e abre novas vias potenciais para o tratamento dessa doença.



**Figura 19-40** Estudos de associação genômica ampla identificam variações no DNA que são significativamente mais frequentes em pessoas que possuem uma determinada doença. Nesse estudo, os cientistas examinaram mais de 100.000 diferentes SNPs em cada um dos 146 indivíduos. O eixo do x, no gráfico, mostra a posição relativa de cada SNP no genoma, começando à esquerda com os SNPs do cromossomo 1. O eixo do y mostra um índice de correlação de cada SNP analisado com a DMRI. A região azul indica um ponto de corte para uma significância estatística correspondente a  $>5\%$ , ou seja, a probabilidade de que os achados da correlação encontrada entre o conjunto de 100.000 SNPs testados correspondam a uma correlação ao acaso. O SNP marcado em vermelho é o que levou à identificação do gene relevante, *Cfh*. A associação inicial de outro SNP prevalente (preto) com a doença desapareceu quando experimentos adicionais de sequenciamento da região foram realizados. (Adaptada de R.J. Klein et al., *Science* 308:385–389, 2005. Com permissão de AAAS.)

Atualmente, com a redução dos custos para o sequenciamento de DNA, a forma mais eficiente e barata para a identificação dessas mutações raras de grande efeito é o sequenciamento de todos os éxons (o *exoma*) ou até mesmo o sequenciamento do genoma completo de indivíduos afetados e de seus genitores e irmandades como controles. Embora o sequenciamento do exoma não seja capaz de identificar as variações não codificadoras que afetam a regulação do gene, a maioria das mutações raras de grande efeito até agora descritas encontram-se no interior dos éxons; ao contrário, as variações comuns e de pequeno efeito foram encontradas principalmente em sequências não codificadoras.

Os esforços referentes ao sequenciamento de exomas e genomas estão evidenciando muitas variantes genéticas até então desconhecidas, tanto em associação a doenças quanto em populações aparentemente saudáveis. Um estudo recente sugere que cada um de nós abriga cerca de 100 mutações de perda-de-função em genes codificadores de proteínas, 20 das quais eliminam a atividade de ambas as cópias gênicas, indicando que os humanos realmente não precisam de todos os genes para seu desenvolvimento e funcionamento como um organismo “normal”.

## CONCEITOS ESSENCIAIS

- A reprodução sexuada envolve a alternância cíclica entre os estados diploide e haploide: as células germinativas diploides se dividem por meiose para formar os gametas haploides, e os gametas haploides provenientes de dois indivíduos se fundem na fecundação para formar uma nova célula diploide – o zigoto.
- Durante a meiose, os homólogos paterno e materno são distribuídos entre os gametas de tal modo que cada gameta recebe uma cópia de cada cromossomo. Visto que a segregação desses homólogos ocorre de maneira aleatória e que ocorrem entrecruzamentos entre eles, muitos gametas geneticamente diferentes podem ser produzidos por um único indivíduo.
- Além de aumentar a diversidade genética, o entrecruzamento auxilia a segregação adequada dos cromossomos durante a meiose.
- Embora muitas das características mecânicas da meiose sejam semelhantes àquelas presentes na mitose, o comportamento dos cromossomos é diferente: a meiose gera quatro células haploides geneticamente distintas após duas divisões celulares consecutivas, ao passo que a mitose dá origem a duas células diploides geneticamente idênticas por meio de uma única divisão celular.
- Mendel desenvolveu as leis da hereditariedade por meio do estudo da herança de uma pequena quantidade de características descontínuas em plantas de ervilha.
- A lei da segregação de Mendel postula que os alelos de origem materna e paterna para cada característica são separados um do outro durante a formação dos gametas e, a seguir, são reunidos aleatoriamente durante a fecundação.
- A lei da distribuição independente de Mendel afirma que, durante a formação dos gametas, diferentes pares de alelos segregam independentemente um do outro.
- O comportamento dos cromossomos durante a meiose corrobora ambas as leis de Mendel.
- Se dois genes estão próximos em um cromossomo, eles tendem a ser herdados como uma unidade; se eles estão distantes, em geral serão separados por entrecruzamento. A frequência com que dois genes são separados por trocas pode ser usada para a construção de um mapa genético que mostra a ordem dos genes no cromossomo.
- Alelos mutantes podem ser dominantes ou recessivos. Se uma única cópia do alelo mutante altera o fenótipo de um indivíduo que também possui um alelo de tipo selvagem, o alelo mutante é dominante; caso contrário, ele é recessivo.
- Testes de complementação indicam se duas mutações que produzem o mesmo fenótipo afetam o mesmo gene ou genes diferentes.
- Organismos mutantes podem ser gerados pelo tratamento de animais com agentes mutagênicos que produzem danos no DNA. Esses mutantes podem, a seguir, ser triados para a identificação de fenótipos de interesse e, como objetivo final, para o isolamento dos genes responsáveis por esses fenótipos.

- Com a possível exceção dos gêmeos monozigóticos ou idênticos, não existem dois seres humanos que compartilhem o mesmo genoma. Cada um de nós carrega um conjunto único de polimorfismos – variações na sequência de nucleotídeos que, em alguns casos, contribuem para os nossos fenótipos individuais.
- Alguns dos polimorfismos comuns – incluindo SNPs, indels e CNVs – podem ser usados como marcadores para o mapeamento genético.
- O genoma humano é composto por grandes blocos de haplótipos – segmentos da sequência de nucleotídeos que foram transmitidos de forma intacta desde nossos ancestrais distantes e, na maioria dos indivíduos, ainda não foram separados por trocas. O tamanho relativo de um bloco de haplótipos específico pode dar pistas sobre a nossa história evolutiva.
- Estudos de sequenciamento de DNA estão identificando um número crescente de mutações raras que podem aumentar significativamente o risco de desenvolvimento das doenças humanas mais comuns.

## TERMOS-CHAVE

abordagem genética clássica

alelo

bivalente

bloco de haplótipos

cromossomo homólogo

cromátide-irmã

*crossing-over* (entrecruzamento)

célula germinativa

célula somática

diploide

fenótipo

fertilização

gameta

genética

genótipo

haploide

heredograma

heterozigoto

homozigoto

homólogo

lei da distribuição independente

lei da segregação

linhagem germinativa

mapa genético

meiose

mutação de ganho-de-função

mutação de perda-de-função

pareamento

polimorfismo

quiasma

reprodução assexuada

reprodução sexuada

segregação

SNP (polimorfismo de nucleotídeo único)

teste de complementação

triagem genética

troca

troca homóloga

zigoto

## TESTE SEU CONHECIMENTO

### QUESTÃO 19-6

É fácil compreender como mutações deletérias em bactérias, que apresentam uma única cópia de cada gene, são eliminadas por seleção natural: a bactéria afetada morre, e a mutação é, assim, eliminada da população. Os eucariotos, no entanto, possuem duas cópias da maioria de seus genes – ou seja, são diploides. Com frequência, um indivíduo com duas cópias normais de um gene (homozigoto normal) não é passível de ser distinguido fenotipicamente de um indivíduo que possui uma cópia normal e uma cópia defeituosa do gene (heterozigoto). Nesses casos, a seleção natural pode atuar apenas contra um indivíduo que possua duas cópias do gene defeituoso (homozigoto defeituoso). Considere uma situação em que uma forma defeituosa de um gene seja letal em homozigose, mas não apresente efeito em heterozigose. Tal mutação pode ser eliminada da população por seleção natural? Justifique sua resposta.

### QUESTÃO 19-7

Quais das seguintes afirmativas estão corretas? Explique sua resposta.

- Os óvulos e os espermatozoides dos animais contêm genomas haploides.
- Durante a meiose, os cromossomos se posicionam de tal modo que cada célula germinativa receberá uma única cópia de cada um dos diferentes cromossomos.
- Mutações que ocorrem durante a meiose não são transmitidas para a próxima geração.

### QUESTÃO 19-8

O que pode provocar uma não disjunção cromossômica que resulte em duas cópias do mesmo cromossomo na mesma célula-filha? Quais seriam as consequências da ocorrência desse evento (a) na mitose e (b) na meiose?

### QUESTÃO 19-9

Por que as cromátides-irmãs devem permanecer pareadas na divisão I da meiose? Sua resposta pode ser usada para desenvolver uma boa estratégia visando a uma eficiência maior durante a lavagem de pares de meias?

**QUESTÃO 19-10**

Diferencie os seguintes termos genéticos:

- Gene e alelo.
- Homozigoto e heterozigoto.
- Genótipo e fenótipo.
- Dominante e recessivo.

**QUESTÃO 19-11**

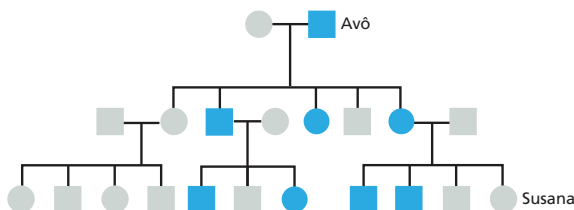
Você recebeu três ervilhas rugosas, as quais serão denominadas A, B e C, e plantou cada uma dessas sementes obtendo uma planta madura. Após a autopolinização dessas três plantas, houve produção apenas de ervilhas rugosas.

- Considerando que você sabe que o fenótipo de ervilha rugosa é recessivo, resultando de uma mutação de perda-de-função, o que poderá dizer a respeito do genótipo de cada planta?
- Você poderia concluir com segurança que as três diferentes plantas possuem uma mutação no mesmo gene?
- Caso sua resposta em B seja negativa, como você poderia eliminar a possibilidade de que cada planta carrega uma mutação em um gene diferente, apesar de todas as mutações conferirem o mesmo fenótipo, ou seja, ervilhas rugosas?

**QUESTÃO 19-12**

O avô de Susana era surdo e transmitiu essa forma hereditária de surdez para diferentes membros da família, como ilustrado na **Figura Q19-12**.

- Essa mutação é mais provavelmente de caráter dominante ou recessivo?
- Essa mutação ocorreu em um cromossomo autossômico ou em um cromossomo sexual? Por quê?
- Uma análise completa de SNPs foi realizada em todos os 11 netos (quatro afetados e sete não afetados). Comparando todos os resultados desses 11 SNPs, você esperaria encontrar um bloco de haplótipos, em torno do gene crítico, de que tamanho? Como você detectaria esse bloco de haplótipos?



**Figura Q19-12**

**QUESTÃO 19-13**

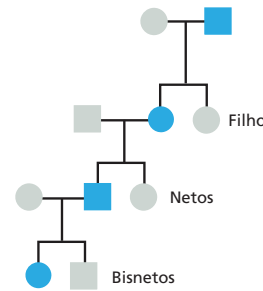
Considerando-se que a mutação causadora de surdez na família ilustrada na **Figura 19-26** é bastante rara, qual é o genótipo mais provável de cada uma das quatro crianças na geração II?

**QUESTÃO 19-14**

No heredograma ilustrado na **Figura Q19-14**, o primeiro indivíduo nascido em cada uma das três gerações é a única pessoa afetada por uma doença dominante geneticamente

herdada, D. Seu amigo conclui que a primeira criança nascida tem maior probabilidade de herdar o alelo mutante D do que as crianças geradas posteriormente.

- De acordo com as leis de Mendel, essa conclusão é plausível?
- Qual é a probabilidade de ocorrência, ao acaso, do evento descrito?
- Que tipo de dados adicionais seriam necessários para você testar a hipótese enunciada por seu amigo?
- Existe alguma forma de a hipótese formulada por seu amigo estar correta?



**Figura Q19-14**

**QUESTÃO 19-15**

Suponha que uma pessoa em cada 100 seja portadora de uma mutação recessiva fatal, e que bebês homozigotos para a mutação morram logo após seu nascimento. Em uma população na qual ocorrem 1.000.000 de nascimentos por ano, quantos bebês nascerão com essa condição homozigota fatal nesse mesmo período?

**QUESTÃO 19-16**

Determinadas mutações são chamadas de *mutações dominante-negativas*. O que você pode inferir sobre a ação dessas mutações? Explique a diferença entre uma mutação dominante-negativa e uma mutação de ganho-de-função.

**QUESTÃO 19-17**

Discuta a seguinte afirmativa: "Provavelmente não teríamos qualquer informação sobre a importância da insulina como hormônio regulador se sua ausência não estivesse associada à terrível doença conhecida como diabetes em humanos. São as drásticas consequências de sua ausência que impulsionaram os primeiros esforços no sentido da identificação da insulina e do estudo de sua função normal na fisiologia."

**QUESTÃO 19-18**

Os estudos genéticos iniciais em *Drosophila* estabeleceram os alicerces de nosso atual conhecimento dos genes. Os drosophilistas foram capazes de gerar moscas mutantes com uma enorme diversidade de alterações fenotípicas facilmente identificáveis. Alterações da cor normal vermelho-tijolo dos olhos das moscas são um marco nessa história, pois o primeiro mutante encontrado por Thomas Hunt Morgan foi uma mosca com olhos brancos (**Figura Q19-18**). Desde esse período, um grande número de moscas mutantes com olhos de cores intermediárias foi isolado, e esses mutantes receberam nomes que

desafiam o próprio conceito de cor: granada, rubi, escarlata, cereja, coral, damasco, camurça amarela e rósea. As mutações responsáveis por esses fenótipos de coloração dos olhos são todas recessivas. Para determinar se as mutações afetam o mesmo gene ou genes diferentes, moscas homocigotas para cada mutação foram cruzadas umas com as outras, em pares, e a coloração dos olhos de sua progênie foi analisada. Na **Tabela Q19-18**, um sinal + ou - indica o fenótipo das moscas produzidas como progênie do acasalamento entre a mosca listada na parte superior da tabela e a mosca listada na coluna da esquerda. A coloração dos olhos tipo selvagem (vermelho-tijolo) está anotada como (+), e as demais colorações como (-).

A. Como se pode explicar que moscas com dois tipos diferentes de coloração dos olhos - rubi e branco, por exem-

plo - possam dar origem a uma progênie que possui em sua totalidade olhos vermelho-tijolo?

- B. Quais mutações correspondem a alelos do mesmo gene e quais afetam genes diferentes?
- C. Como diferentes alelos do mesmo gene podem originar diferentes colorações nos olhos?

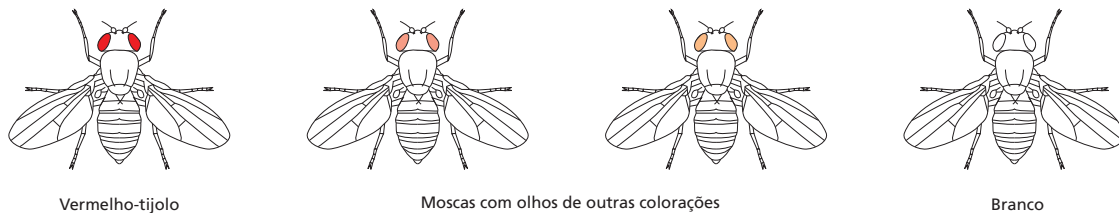
**QUESTÃO 19-19**

O que são polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) e como eles podem ser usados para posicionar um gene mutante por meio de análises de ligação?

**TABELA Q19-18** Análise de complementação de mutações de coloração dos olhos em *Drosophila*

Mutação	Branca	Granada	Rubi	Escarlate	Cereja	Coral	Damasco	Camurça amarela	Rósea
Branca	-	+	+	+	-	-	-	-	+
Granada		-	+	+	+	+	+	+	+
Rubi			-	+	+	+	+	+	+
Escarlate				-	+	+	+	+	+
Cereja					-	-	-	-	+
Coral						-	-	-	+
Damasco							-	-	+
Camurça amarela								-	+
Rósea									-

+ indica que a progênie de um cruzamento entre indivíduos apresentando as colorações de olhos indicadas são fenotipicamente normais; - indica que a coloração dos olhos da progênie é anormal.



**Figura Q19-18**