

Herança Monogênica

2



O monastério do pai da Genética, Gregor Mendel. Uma estátua de Mendel é visível ao fundo. Hoje, essa parte do monastério é um museu, e os curadores plantaram begônias vermelhas e brancas em uma disposição que representa graficamente o tipo de padrões de herança obtido por Mendel com as ervilhas. [Anthony Griffiths.]

Que tipos de pesquisas os biólogos fazem? A área central de pesquisa na biologia de todos os organismos é a tentativa de compreender o programa pelo qual um organismo desenvolve-se a partir de um zigoto em um adulto, ou seja, o que torna um organismo do jeito que é. Geralmente, essa meta geral é subdividida no estudo das propriedades biológicas individuais, como o desenvolvimento da cor da flor da planta, a locomoção animal ou a captação de um nutriente, embora os biólogos também estudem algumas áreas gerais, como a maneira pela qual uma célula funciona. Como os geneticistas analisam as propriedades biológicas? Aprendemos, no Capítulo 1, que o enfoque genético para a compreensão de qualquer propriedade biológica é encontrar o subgrupo de genes no genoma que influencia essa propriedade, processo às vezes chamado de **descoberta do gene**. Após esses genes terem sido identificados, o modo pelo qual os genes atuam para determinar a propriedade biológica pode ser elucidado por meio de mais pesquisas.

Existem vários tipos diferentes de enfoques analíticos para a descoberta do gene, mas um dos mais amplamente usados baseia-se na detecção de *padrões de herança*

Perguntas fundamentais

- Que princípio de herança gênica Mendel descobriu?
- Como são identificados os genes individuais usando-se proporções de progênie?
- Qual é a base cromossômica do princípio de Mendel?
- Como o princípio de Mendel é aplicado à herança humana?

Tópicos

- 2.1 Padrões de herança monogênica
- 2.2 Base cromossômica dos padrões de herança monogênica
- 2.3 Base molecular dos padrões de herança mendeliana
- 2.4 Descoberta de alguns genes pela observação das proporções de segregação
- 2.5 Padrões de herança monogênica ligada ao sexo
- 2.6 Análise de heredogramas humanos

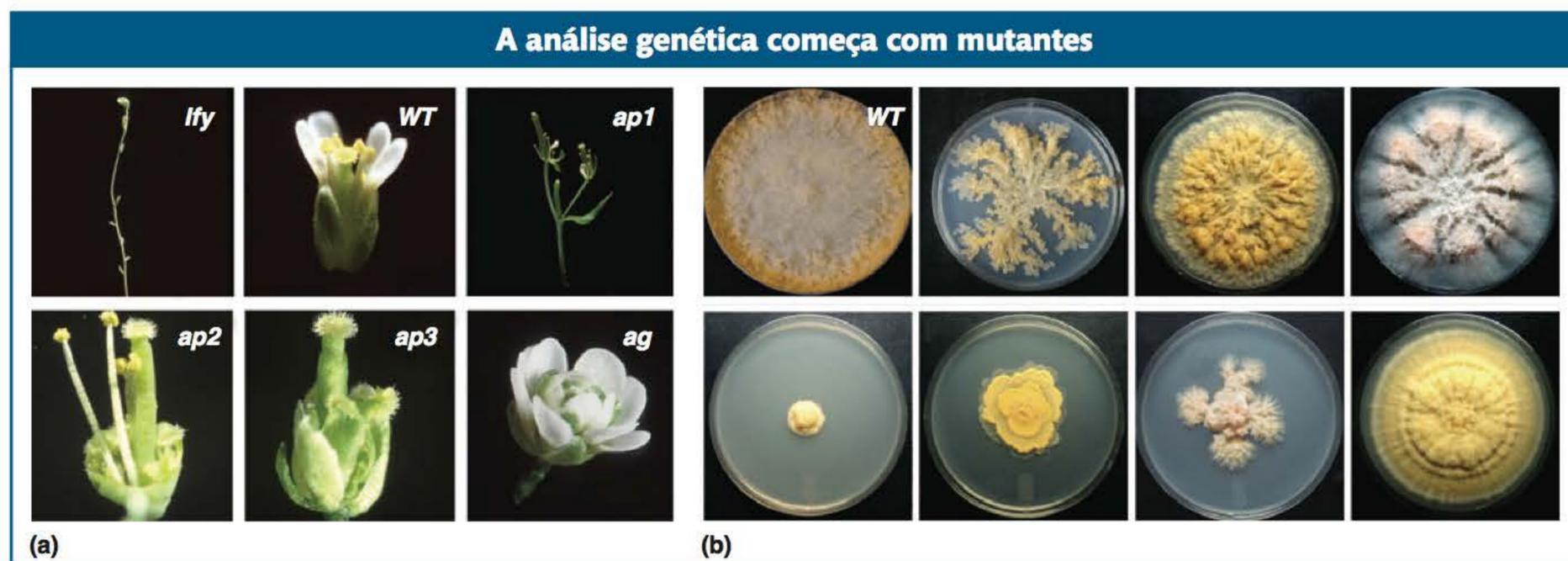


Figura 2.1 Essas fotos mostram a gama de fenótipos mutantes típicos dos obtidos na dissecção genética de propriedades biológicas. Esses casos são da dissecção do desenvolvimento floral em *Arabidopsis thaliana* (a) e crescimento de hifas em *Neurospora crassa*, um fungo (b). WT = tipo selvagem. [(a) George Haughn; (b) Anthony Griffiths/Olivera Gavric.]

monogênica, o tópico deste capítulo. Tais padrões de herança podem ser reconhecidos na prole de alguns tipos de reproduções controladas, que os geneticistas chamam de **cruzamentos**. Os componentes centrais desse tipo de análise são os **mutantes**, organismos individuais com alguma forma alterada de uma propriedade normal. A forma normal de qualquer propriedade de um organismo é chamada de **tipo selvagem**, que é encontrada “na natureza”. O *modus operandi* genético é cruzar um indivíduo que apresente a propriedade em sua forma do tipo selvagem (p. ex., uma planta com flores vermelhas) com um indivíduo que apresente uma forma mutada da propriedade (p. ex., uma planta com flores brancas). A prole desse cruzamento é entrecruzada e, em sua prole, a proporção de plantas com flores vermelhas em relação àquelas com flores brancas revelará se um único gene controla essa diferença na prole em estudo – nesse exemplo, vermelho *versus* branco. Por dedução, o tipo selvagem seria codificado pela forma do tipo selvagem do gene, e a forma mutante seria codificada por uma forma do mesmo gene na qual o evento de mutação alterou de algum modo a sequência do DNA. Outros mutantes que afetam a cor da flor (talvez malva, manchada, estriada etc.) seriam analisados do mesmo modo, resultando em um conjunto definido de “genes de cor de flores”. O uso de mutantes dessa maneira às vezes é chamado de **dissecção genética**, porque a propriedade biológica em questão (nesse caso, cor da flor) é separada para revelar seu programa genético subjacente não com um bisturi, mas com mutantes. Cada mutante potencialmente identifica um gene separado que afeta essa propriedade.

Assim, cada projeto de descoberta de gene começa com uma pesquisa de mutantes que afetam o processo biológico que é o foco da pesquisa. O modo mais direto para obter mutantes é rastrear visualmente um grande número de indivíduos, procurando uma ocorrência ao acaso de mutantes nessa população. Como exemplos, alguns dos resultados de rastreamento de mutantes em dois organismos-modelo são mostrados na Figura 2.1. A ilustração mostra os efeitos de

mutações no desenvolvimento da flor na planta *Arabidopsis thaliana* e no desenvolvimento do micélio no fungo *Neurospora crassa* (um micélio é uma rede de células filamentosas chamadas hifas). A ilustração mostra que o desenvolvimento das propriedades em questão pode ser alterado de modos diferentes. Na planta, o número ou o tipo de órgãos florais é alterado; no fungo, a velocidade de crescimento e o número e o tipo de ramificações são alterados de uma variedade de modos, cada um deles resultando em uma morfologia de colônia distintamente anormal. A esperança é que cada caso represente uma mutação em um membro diferente do conjunto de genes responsáveis por essa propriedade. Entretanto, ocorrem mudanças genéticas mais complexas que as alterações de um gene; além disso, um ambiente anormal também é capaz de modificar o aspecto de um organismo. Assim, cada indivíduo tem de ser testado para ver se ele produz descendentes na proporção apropriada que é diagnóstica de um mutante causado pela mutação de *um único gene*.

Mensagem. O enfoque genético para compreender uma propriedade biológica é descobrir que genes a controlam. Um enfoque para a descoberta do gene é isolar os mutantes e verificar em cada um os padrões de herança monogênica (proporções específicas de expressão normal e mutante da propriedade nos descendentes).

Os padrões de herança monogênica são úteis para a descoberta do gene, não só em genética experimental de organismos-modelo, como também na genética aplicada. Um exemplo importante é encontrado na genética humana. Muitos distúrbios humanos, como a fibrose cística e a doença de Tay-Sachs, são herdados como um único gene mutante. Após um gene principal ter sido definido desse modo, os geneticistas podem enfocá-lo no nível do DNA e tentar decifrar o defeito celular básico subjacente à doença, possivelmente levando a novas terapias. Na agricultura, esses mesmos tipos de padrões de herança monogênica levaram à descoberta de mutações que conferem alguma característica

desejável, como resistência a uma doença ou melhor conteúdo de nutrientes. Essas mutações benéficas foram sucessivamente incorporadas em linhagens comerciais de plantas e animais.

As regras de herança monogênica foram originalmente elucidadas nos anos 1860 pelo monge Gregor Mendel, que trabalhou em um monastério na cidade de Brno, hoje parte da República Tcheca. A análise de Mendel é o protótipo do enfoque experimental da descoberta monogênica ainda usado hoje. De fato, Mendel foi o primeiro a descobrir um gene! Mendel não sabia o que os genes eram, como eles influenciavam as propriedades biológicas, ou como eram herdados em nível celular. Hoje sabemos que os genes funcionam por meio de proteínas, assunto ao qual voltaremos em capítulos posteriores. Também sabemos que os padrões de herança monogênica são produzidos porque os genes são partes dos cromossomos, e os cromossomos são repartidos muito precisamente ao longo das gerações, como veremos adiante neste capítulo.

2.1 Padrões de herança monogênica

Lembremos que a primeira etapa na dissecação genética é obter variantes que diferem na propriedade que está sendo analisada. Supondo que obtivemos uma coleção de mutantes relevantes, a questão seguinte é se cada uma das mutações é herdada como um gene único.

Experimentos pioneiros de Mendel

A primeira análise de herança monogênica como uma via para a descoberta do gene foi feita por Gregor Mendel. Foi dele a análise que seguiremos como exemplo. Mendel escolheu a ervilha-de-cheiro, *Pisum sativum*, como seu organismo de pesquisa. A escolha do organismo para qualquer pesquisa biológica é crucial, e a opção de Mendel provou ser boa porque o cultivo e a reprodução das ervilhas são fáceis. Observe, entretanto, que Mendel não buscou mutantes em ervilhas; de fato, ele usou mutantes que já haviam sido encontrados e utilizados por outros na horticultura. Além disso, o trabalho de Mendel difere da pesquisa da maioria dos geneticistas atuais, porque não foi uma dissecação genética; ele não estava interessado nas propriedades das ervilhas em si, mas no modo pelo qual as unidades hereditárias que influenciam essas propriedades eram herdadas de uma geração para outra. Entretanto, as leis da herança deduzidas por Mendel são exatamente as que usamos hoje na genética moderna para identificar padrões monogênicos de herança.

Mendel optou por investigar a herança de sete propriedades da espécie de ervilhas que escolheu: cor da ervilha, forma da ervilha, cor da vagem, forma da vagem, cor da flor, altura da planta e posição do broto da planta. Em genética, os termos **caráter** e **característica** são usados mais ou menos como sinônimos de **propriedade**. Para cada uma dessas sete características, ele obteve de seu fornecedor de horticulturas duas linhagens que apresentavam aspectos

distintos e contrastantes. Hoje diríamos que, para cada característica, ele estudou dois **fenótipos** contrastantes. Pode-se definir um fenótipo como *uma forma de uma característica*. Esses fenótipos contrastantes estão ilustrados na Figura 2.2. Seus resultados foram substancialmente os mesmos para cada característica e, assim, podemos usar uma característica, a cor da semente de ervilha, a título de ilustração. Todas as linhagens usadas por Mendel eram **linhagens puras**, significando que, para o fenótipo em questão, toda a prole produzida pelos cruzamentos entre os membros dessa linhagem era idêntica. Por exemplo, na linhagem de sementes amarelas, toda a prole de qualquer cruzamento era de sementes amarelas.

A análise de Mendel da hereditariedade em ervilhas fez amplo uso desses cruzamentos. Para fazer um cruzamento em plantas como a ervilha, o pólen é simplesmente transferido das anteras de uma planta para os estigmas de outra. Um tipo especial de cruzamento é a **autofecundação**, feita deixando-se

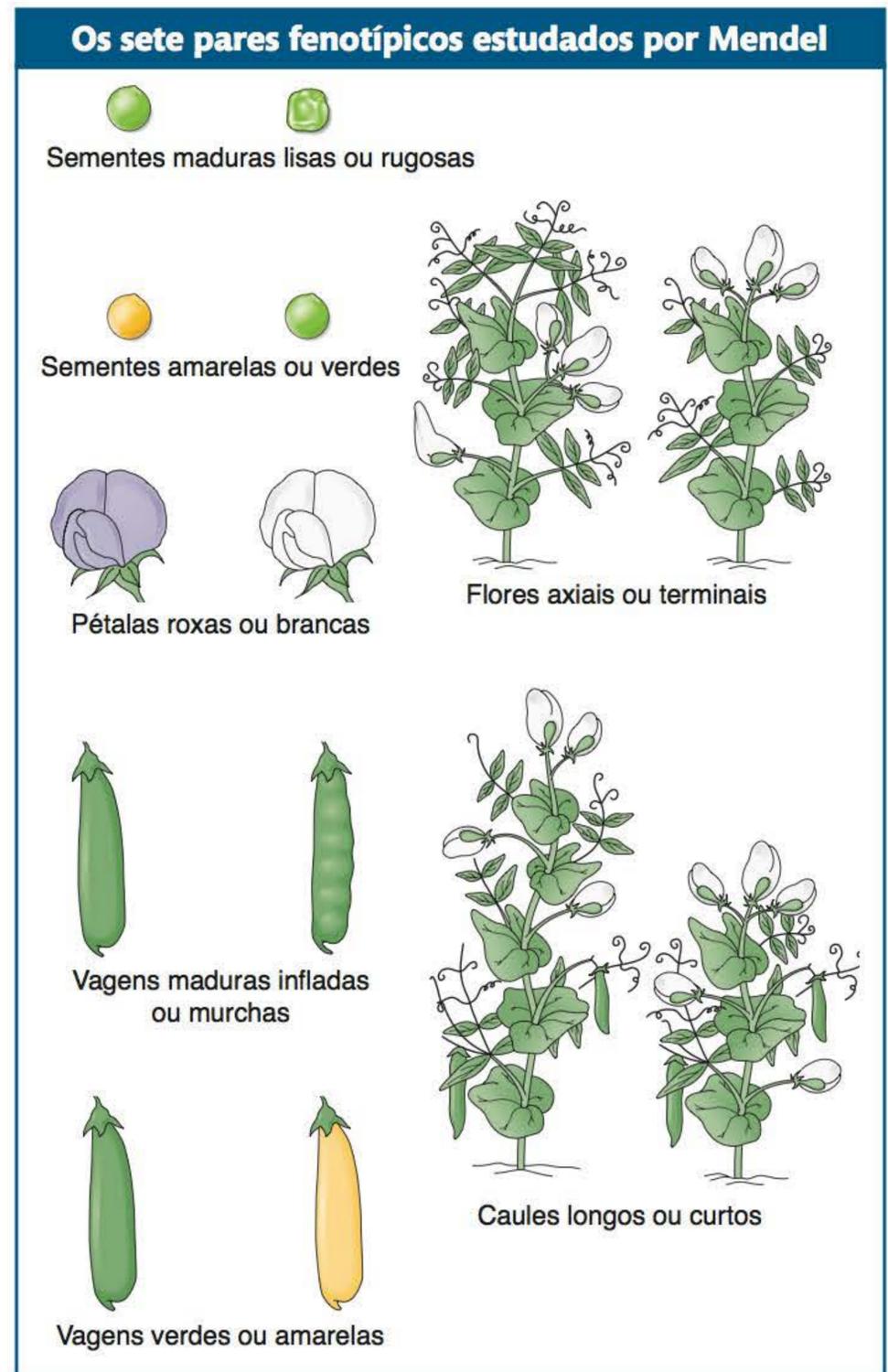


Figura 2.2 Para cada característica, Mendel estudou dois fenótipos contrastantes. [De S. Singer and H. Hilgard, *The Biology of People*. Copyright 1978, W.H. Freeman and Company.]

o pólen de uma flor cair sobre seus próprios estigmas. O cruzamento e a autofecundação estão ilustrados na Figura 2.3. O primeiro cruzamento feito por Mendel foi de plantas da linhagem de sementes amarelas com plantas da linhagem de sementes verdes. Essas linhagens constituíam a **geração parental**, abreviada como P. Em *Pisum sativum*, a cor da semente (a ervilha) é determinada por sua própria composição genética; assim, as ervilhas resultantes de um cruzamento são efetivamente a prole e podem ser convenientemente classificadas pelo fenótipo, sem a necessidade de cultivá-las em plantas. A prole de ervilhas do cruzamento entre as linhagens puras era toda de amarelas, não importando que genitor (amarelo ou verde) tivesse sido usado como masculino ou feminino. Essa geração de prole é chamada de **primeira geração filial**, ou F_1 . Assim, os resultados desses dois cruzamentos recíprocos foram os seguintes, onde \times representa um cruzamento:

fêmea de linhagem amarela \times macho de linhagem verde
 \rightarrow ervilhas de F_1 todas amarelas
 fêmea de linhagem verde \times macho de linhagem amarela
 \rightarrow ervilhas de F_1 todas amarelas

Os resultados observados nos descendentes de ambos os cruzamentos recíprocos foram iguais e, assim, os trataremos como um cruzamento. Mendel cultivou as ervilhas de F_1 em plantas e autofecundou ou entrecruzou as plantas F_1 resultantes para obter a **segunda geração filial**, ou F_2 . A F_2 era composta de 6.022 ervilhas amarelas e 2.001 ervilhas verdes. Mendel notou que esse resultado era muito próximo de uma proporção matemática exata de três quartos de amarelas e um quarto de verdes. Curiosamente, o fenótipo verde, que tinha desaparecido na F_1 , reapareceu em um quarto dos indivíduos F_2 , mostrando que os determinantes genéticos para verde existiam na F_1 amarela, embora não expressos.

Em seguida, Mendel *autofecundou individualmente* plantas crescidas das sementes de F_2 , tendo observado que as

plantas cultivadas das sementes verdes F_2 , quando autofecundadas, originaram apenas ervilhas verdes. Entretanto, a autofecundação individual das plantas cultivadas de sementes amarelas de F_2 resultou em dois tipos: um terço era composto de sementes puras para sementes amarelas, mas dois terços deram uma prole de três quartos de sementes amarelas e um quarto de sementes verdes, do mesmo modo que as plantas de F_1 .

Outro cruzamento informativo que Mendel fez foi da F_1 com qualquer planta de semente verde, caso em que a prole mostrou as proporções de metade amarela e metade verde. Esses dois tipos de cruzamentos, a F_1 autofecundada e o cruzamento da F_1 com qualquer planta de sementes verdes, ambos, deram prole amarela e verde, mas em proporções diferentes. Essas duas proporções estão representadas na Figura 2.4. Observe que as proporções são vistas apenas quando as ervilhas de várias vagens são combinadas.

As proporções de 3:1 e 1:1 encontradas para cor de ervilhas também foram encontradas para cruzamentos comparáveis das outras seis características que Mendel estudou. Os números reais dessas proporções 3:1 para essas características são mostrados na Tabela 2.1.

Lei de Mendel da segregação igual

De início, o significado dessas proporções matemáticas precisas e passíveis de repetição não era evidente para Mendel, mas ele foi capaz de criar um modelo brilhante, que não só respondia por todos os resultados, como também representou o nascimento histórico da ciência genética. O modelo de Mendel para o exemplo da cor da ervilha, traduzido em termos modernos, era o seguinte:

1. Um fator hereditário chamado **gene** é necessário para produzir a cor da ervilha.
2. Cada planta tem um par desse tipo de gene.

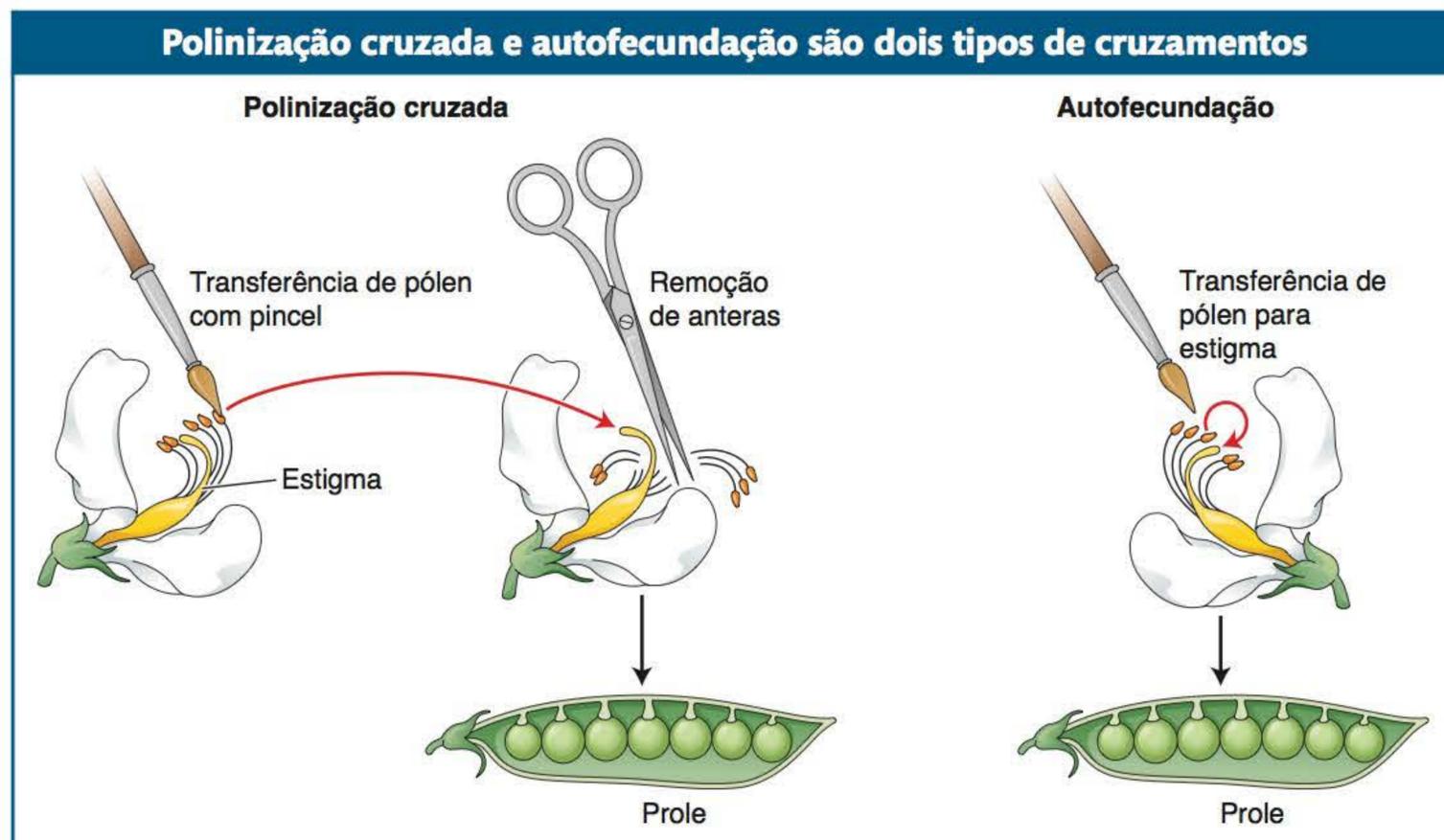


Figura 2.3 Em um cruzamento de ervilhas (*esquerda*), o pólen das anteras de uma planta é transferido para o estigma de outra. Na autofecundação (*direita*), o pólen é transferido das anteras para os estigmas da mesma planta.

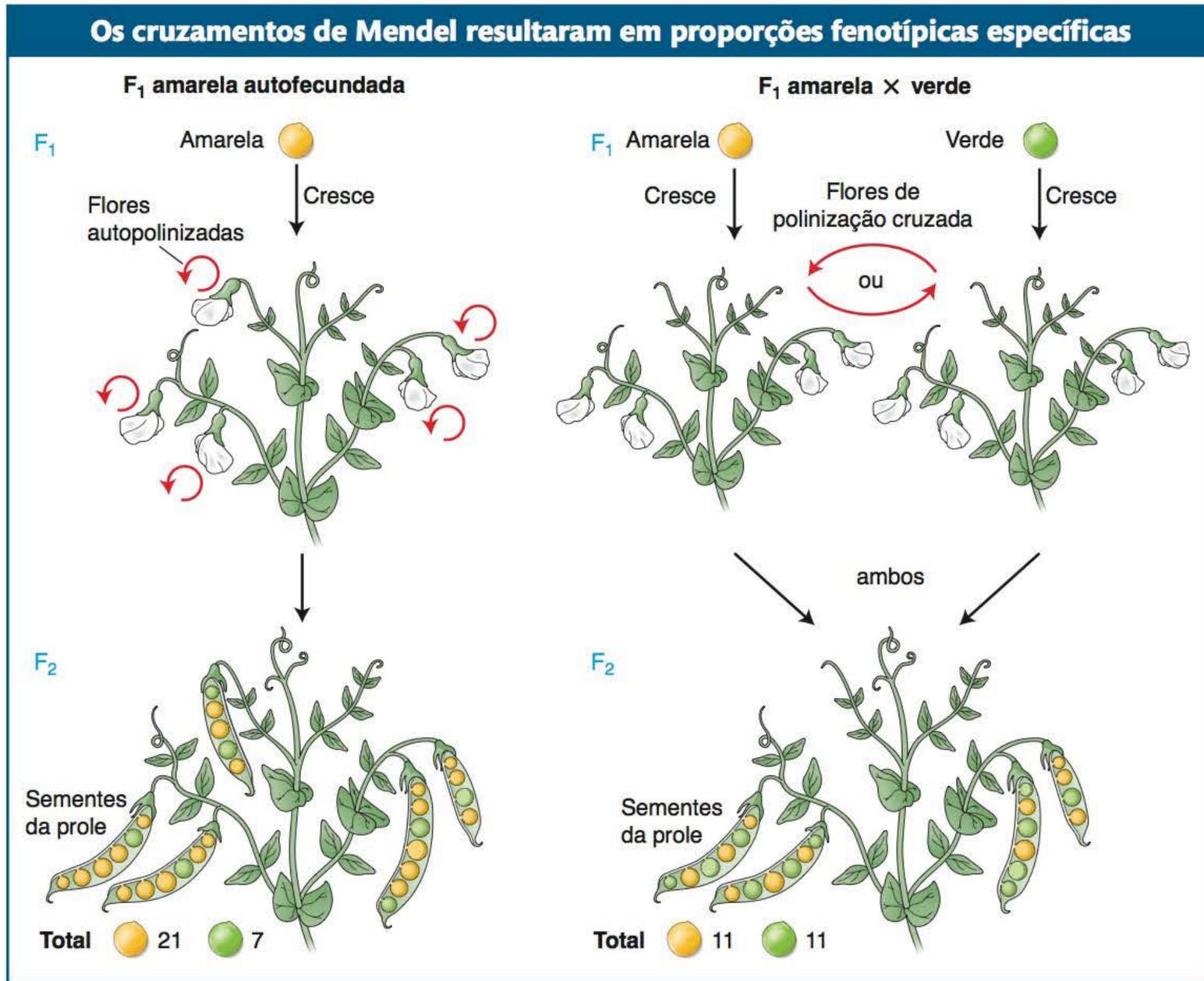


Figura 2.4 Mendel obteve uma proporção fenotípica de 3:1 em sua autopolinização de F₁ (esquerda) e uma proporção fenotípica de 1:1 em seu cruzamento de F₁ amarela com verde (direita). Os tamanhos das amostras são arbitrários.

3. O gene existe em duas formas, chamadas de **alelos**. Se o gene é foneticamente chamado de *wye* (em inglês), então os dois alelos podem ser representados por Y (representando o fenótipo *yellow*, amarelo) e y (representando o fenótipo verde).
4. Uma planta pode ser Y/Y, y/y ou Y/y. A barra mostra que os alelos formam um par.
5. Na planta Y/y, o alelo Y domina, e, assim, o fenótipo será amarelo. Logo, o fenótipo da planta Y/y define o alelo Y como **dominante** e o alelo y como **recessivo**.
6. Na meiose, os membros de um par de genes separam-se igualmente nos ovócitos e espermatozoides. Essa sepa-

ração igual tornou-se conhecida como **primeira lei de Mendel** ou **lei da segregação igual**.

7. Assim, um único gameta contém apenas um membro de cada par.
8. Na fertilização, os gametas se fundem de maneira aleatória, independentemente de qual dos alelos ele leva.

Aqui, introduzimos alguma terminologia. Um ovócito fertilizado, a primeira célula que se desenvolve no indivíduo da prole, é chamado de **zigoto**. Uma planta com um par de alelos idênticos é chamada de **homozigota**, e uma planta na qual os alelos do par diferem é chamada de **heterozi-**

Tabela 2.1 Resultados dos cruzamentos mendelianos nos quais os genitores diferem em uma característica.

Fenótipos parentais	F ₁	F ₂	Proporção de F ₂
1. sementes lisas × rugosas	Todas lisas	5.474 lisas; 1.850 rugosas	2,96:1
2. sementes amarelas × verdes	Todas amarelas	6.022 amarelas; 2.001 verdes	3,01:1
3. pétalas roxas × brancas	Todas roxas	705 roxas; 224 brancas	3,15:1
4. vagens infladas × murchas	Todas infladas	882 infladas; 299 murchas	2,95:1
5. vagens verdes × amarelas	Todas verdes	428 verdes; 152 amarelas	2,82:1
6. flores axiais × terminais	Todas axiais	651 axiais; 207 terminais	3,14:1
7. caules longos × curtos	Todos longos	787 longos; 277 curtos	2,84:1

gota. Às vezes, um heterozigoto para um gene é chamado de **mono-híbrido**. Um indivíduo pode ser classificado como **homozigoto dominante** (como Y/Y), **heterozigoto** (Y/y) ou **homozigoto recessivo** (y/y). Geralmente, em genética, as combinações alélicas subjacentes aos fenótipos são chamadas de **genótipos**. Logo, Y/Y , Y/y e y/y são todos genótipos.

A Figura 2.5 mostra como os postulados de Mendel explicam as proporções da prole ilustradas na Figura 2.4. As linhagens “puras” são homozigotas, sejam Y/Y ou y/y . Logo, cada linhagem produz apenas gametas Y ou apenas gametas y , originando só homozigotos. Quando cruzadas umas com as outras, as linhagens Y/Y e y/y produzem uma geração F_1 composta somente por indivíduos heterozigotos (Y/y). Como Y é dominante, todos os indivíduos da F_1 são de fenótipo amarelo. A autofecundação dos indivíduos F_1 pode ser imaginada como um cruzamento do tipo $Y/y \times Y/y$. Um cruzamento do tipo $Y/y \times Y/y$ às vezes é chamado de **cruzamento mono-híbrido**. A segregação igual dos alelos Y e y nos heterozigotos de F_1 resulta em gametas, tanto masculinos quanto femininos, metade dos quais é Y e a outra metade é y . Os gametas masculinos e femininos fundem-se aleatoriamente na fertilização, com os resultados mostrados na grade da Figura 2.5. A composição da F_2 é de três quartos de sementes amarelas e um quarto de verdes, uma proporção de 3:1. A proporção de um quarto das sementes F_2 verdes sempre é verde, como esperado pelo genótipo y/y . Entretanto, as sementes amarelas F_2 (totalizando três quartos) são de dois genótipos: dois terços delas são claramente heterozigotas Y/y e um terço é homozigota dominante Y/Y . Logo, vemos que a proporção fenotípica 3:1 na F_2 é subjacente a uma proporção genotípica 1:2:1:

$$\left. \begin{array}{l} \frac{1}{4} Y/Y \text{ amarela} \\ \frac{2}{4} Y/y \text{ amarelas} \\ \frac{1}{4} y/y \text{ verde} \end{array} \right\} \frac{3}{4} \text{ amarelas (Y/-)}$$

A representação geral de um indivíduo que expressa o alelo dominante é $Y/-$; o traço representa um espaço que pode ser preenchido com outro Y ou um y . Observe que a segregação igual é detectável apenas na meiose de um heterozigoto. Assim, Y/y produz metade de gametas Y e metade de gametas y . Embora a segregação igual também ocorra nos homozigotos, a segregação $\frac{1}{2} Y:\frac{1}{2} Y$ e a segregação $\frac{1}{2} y:\frac{1}{2} y$ não são significativas nem detectáveis em nível genético.

Agora também podemos explicar os resultados do cruzamento entre as plantas originadas de sementes F_1 amarelas (Y/y) e as originadas de sementes verdes (y/y). Nesse caso, a segregação igual nos heterozigotos amarelos de F_1 dá gametas com uma proporção $\frac{1}{2} Y:\frac{1}{2} y$, mas o genitor y/y só pode formar gametas y , logo, o fenótipo da prole só depende de qual alelo é herdado do genitor Y/y . Assim, a proporção *gamética* $\frac{1}{2} Y:\frac{1}{2} y$ do heterozigoto é convertida em uma proporção *genotípica* $\frac{1}{2} Y/y:\frac{1}{2} y/y$, que corresponde a uma proporção *fenotípica* de 1:1 de plantas com sementes amarelas para plantas com sementes verdes. Isso está ilustrado no painel à direita na Figura 2.5.

Note que, na definição dos pares de alelos subjacentes a esses fenótipos, Mendel identificou um gene que afeta radicalmente a cor da ervilha. Essa identificação não era seu interesse principal, mas podemos ver que descobrir padrões monogênicos de herança é um processo de descoberta do gene, identificando genes que influenciam uma propriedade biológica.

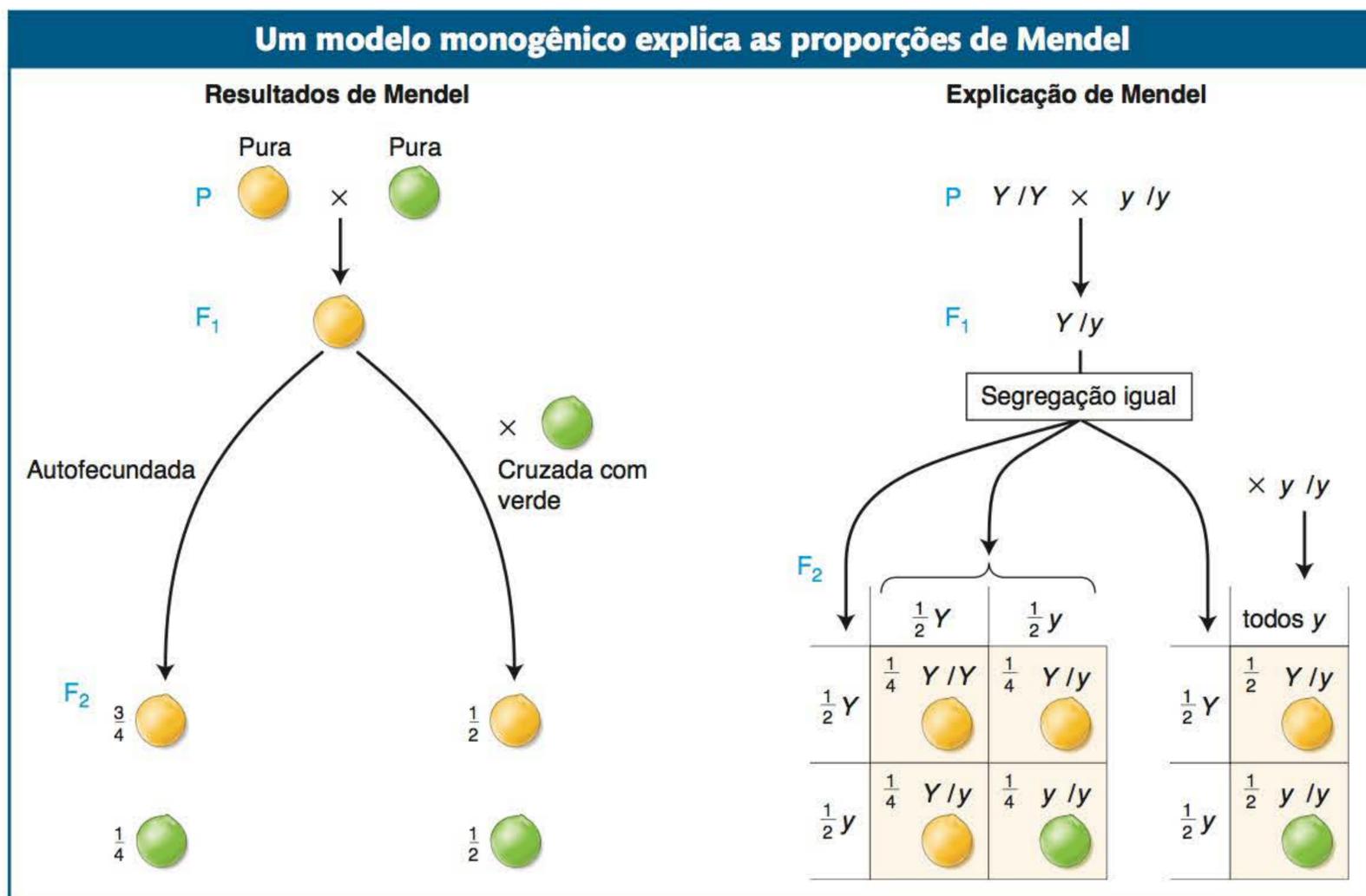


Figura 2.5 Os resultados de Mendel (*esquerda*) são explicados por um modelo monogênico (*direita*) que postula uma segregação igual dos membros de um par de genes para os gametas.

Mensagem. As proporções 1:1, 3:1 e 1:2:1 são todas diagnósticas de herança monogênica e baseadas na segregação igual em um heterozigoto.

A pesquisa de Mendel, na metade do século XIX, não foi observada pela comunidade científica internacional até que observações similares foram independentemente publicadas por vários outros pesquisadores em 1900. Logo, a pesquisa em muitas espécies de plantas, animais, fungos e algas mostrou que a lei de Mendel da segregação igual era aplicável a todos os eucariotos e, em todos os casos, baseava-se nas segregações cromossômicas que ocorrem na meiose, tema ao qual voltaremos na seção seguinte.

2.2 Base cromossômica dos padrões de herança monogênica

A visão de Mendel da segregação igual era de que os membros de um par de genes segregam-se igualmente *na formação de gametas*. Ele não conhecia os eventos subcelulares que ocorrem quando as células se dividem no curso da formação de gametas. Hoje, compreendemos que pares de genes estão situados em pares de cromossomos, e são os membros de um par de cromossomos que na verdade segregam-se, levando os genes consigo. Os membros de um par de genes são segregados como uma consequência inevitável.

Herança monogênica em diploides

Quando a célula se divide, o núcleo e seu principal conteúdo, os cromossomos, também se dividem. Para entender a segregação gênica, primeiro precisamos compreender e contrastar os dois tipos de divisões nucleares que ocorrem nas células eucarióticas. Quando as células somáticas (do corpo) se dividem para aumentar seu número, a divisão nuclear que ocorre é chamada de **mitose**, um estágio programado de todos os ciclos de divisão celular (Figura 2.6). A mitose pode ocorrer em células diploides ou haploides. Como resultado, a célula genitora torna-se duas. Assim,

$$2n \longrightarrow 2n + 2n$$

$$\text{ou } n \longrightarrow n + n$$

Além disso, a maioria dos eucariotos tem um ciclo sexual e, nesses organismos, células diploides especializadas, chamadas **meiócitos**, são separadas para produzir células sexuais, como espermatozoides e ovócitos em plantas e animais ou esporos sexuais em fungos ou algas. Ocorrem duas divisões celulares sequenciais, e as duas divisões nucleares que as acompanham são chamadas de **meiose**. Como existem duas divisões, são produzidas quatro células. A meiose ocorre apenas em células diploides, e as células resultantes (espermatozoides e ovócitos em animais e plantas) são haploides. Assim, o resultado final da meiose é

$$2n \longrightarrow n + n + n + n$$

A localização dos meiócitos nos ciclos vitais de animais, plantas e fungos é mostrada na Figura 2.7.

Estágios do ciclo celular assexual

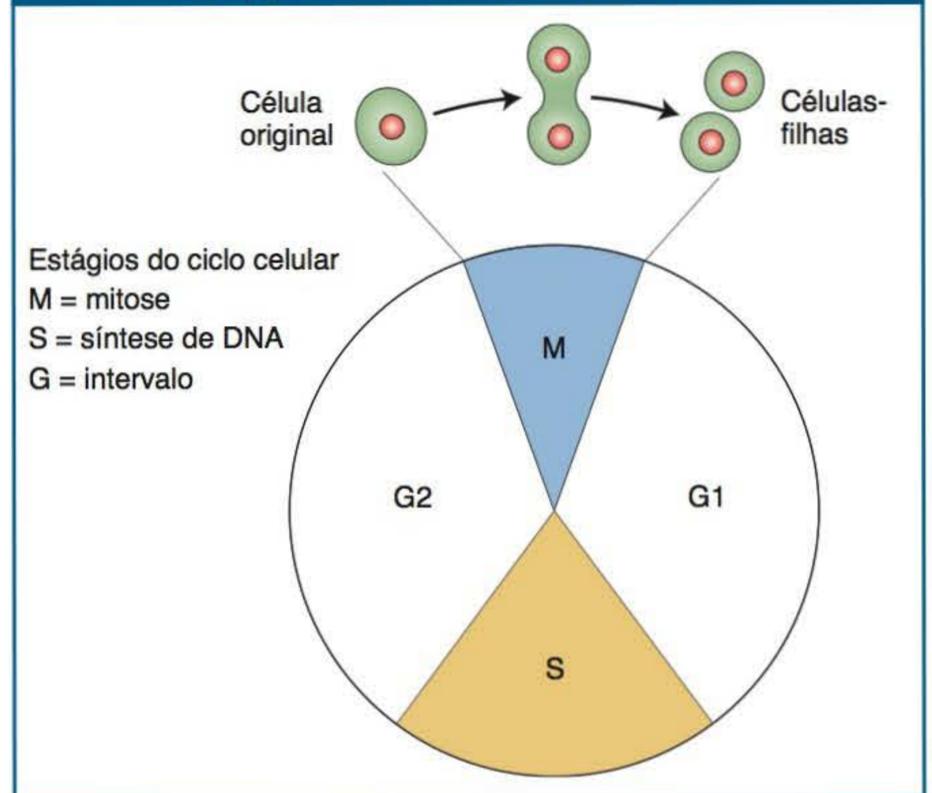
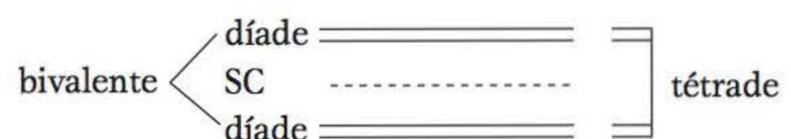


Figura 2.6

As características *genéticas* básicas da mitose e da meiose estão resumidas na Figura 2.8. Para facilitar a comparação, ambos os processos são mostrados em uma célula diploide. Observe, novamente, que a mitose ocorre em uma divisão celular, e que as duas células-filhas têm o mesmo conteúdo genômico que a célula-mãe (genitora). O primeiro processo importante a notar é uma replicação cromossômica pré-mitótica. No nível do DNA, esse estágio é a síntese, ou fase S (Figura 2.6), no qual o DNA é replicado. A replicação produz pares de **cromátides-irmãs** idênticas, que se tornam visíveis no começo da mitose. Quando uma célula se divide, cada membro de um par de cromátides-irmãs é levado para a célula-filha, na qual assume o papel de um cromossomo comum. Assim, cada célula-filha tem o mesmo conteúdo cromossômico que a célula original.

Antes da meiose, como na mitose, a replicação cromossômica ocorre para formar cromátides-irmãs, que se tornam visíveis na meiose. O centrômero parece não se dividir nesse estágio, enquanto o faz na mitose. Também, em contraste com a mitose, os pares de homólogos das cromátides-irmãs unem-se para formar um feixe de quatro cromátides homólogos. Essa união de pares de homólogos é chamada de **sinapse**, e se forma devido às propriedades de uma estrutura macromolecular chamada complexo sinaptonêmico (SC), que corre pelo centro do par (Figura 2.9). Os cromossomos-irmãos replicantes em conjunto são chamados de **díade** (do grego, dois). A unidade que compreende o par de díades em sinapse é chamada de **bivalente**. As quatro cromátides que constituem um bivalente são chamadas de **tétrade** (grego, quatro), para indicar que existem quatro unidades no feixe.



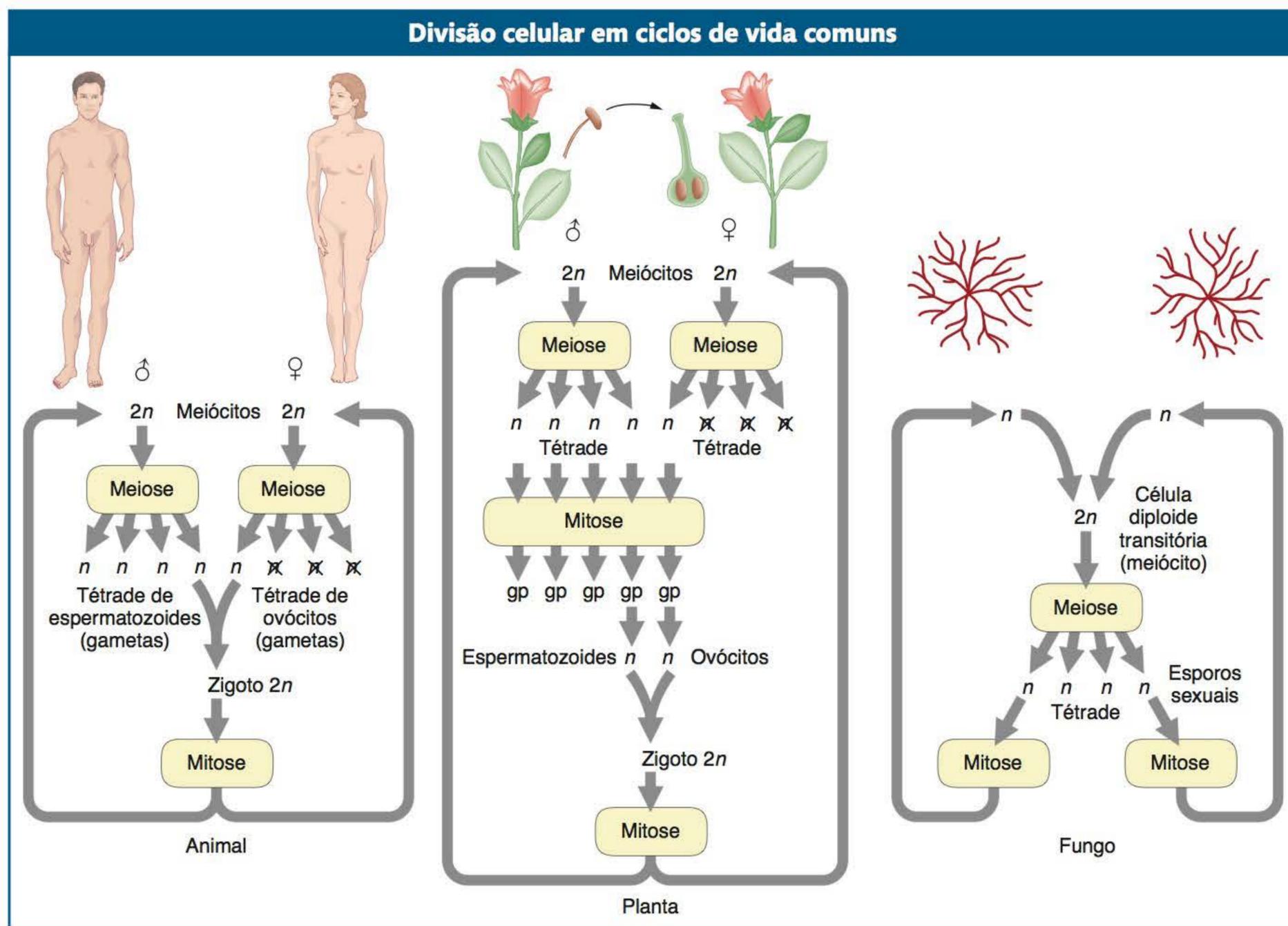


Figura 2.7 Os ciclos de vida de humanos, plantas e fungos, mostrando os pontos nos quais a mitose e a meiose ocorrem. Note que, nas fêmeas humanas e em muitas plantas, três células da tétrade meiótica abortam. A abreviação n indica uma célula haploide, $2n$ uma célula diploide; gp representa “gametófito”, o nome da pequena estrutura composta por células haploides que produzirão gametas. Em muitas plantas, como o milho, um núcleo do gametófito masculino funde-se com dois núcleos do gametófito feminino, dando origem a uma célula triploide ($3n$), que então se replica para formar o endosperma, um tecido nutritivo que circunda o embrião (que é derivado do zigoto $2n$).

(Obs.: O processo de *crossing over* ocorre nesse estágio de tétrade. O *crossing over* muda as combinações de alelos de vários genes diferentes, mas não afeta diretamente os padrões de herança monogênica; portanto, adiaremos sua abordagem detalhada até o Capítulo 4. No momento, devemos observar que, além de sua função de combinar alelos, o *crossing over* também é um evento crucial que precisa ocorrer para que haja segregação cromossômica apropriada na primeira divisão meiótica.)

Os bivalentes de todos os cromossomos movem-se para o equador da célula e, quando a célula se divide, uma díade vai para cada nova célula, levada pelas fibras do fuso ligadas aos centrômeros. Na segunda divisão celular da meiose, os centrômeros dividem-se e cada membro de uma díade (cada membro de um par de cromátides) move-se para uma célula-filha. Assim, embora o processo comece com o mesmo conteúdo genômico que a mitose, as duas segregações sucessivas resultam em quatro células haploides. Cada uma das quatro células haploides que constituem os quatro **produtos da meiose** contém um membro de uma tétrade e, por isso,

o grupo de quatro células às vezes também é chamado de tétrade. A meiose pode ser resumida do seguinte modo:

- Início: → dois homólogos
- Replicação: → duas díades
- Pareamento: → tétrade
- Primeira divisão: → uma díade para cada célula-filha
- Segunda divisão: → uma cromátide para cada célula-filha

A pesquisa na biologia celular mostrou que as fibras do fuso que afastam os cromossomos são polímeros da molécula tubulina. O afastamento é causado principalmente por despolimerização e o consequente encurtamento das fibras no ponto em que estão ligadas aos cromossomos.

O comportamento dos cromossomos durante a meiose explica claramente a lei de Mendel da segregação igual. Consideremos um heterozigoto do tipo geral A/a . Podemos simplesmente seguir o resumo precedente, considerando o que ocorre com os alelos desse gene:

- Início: um homólogo leva A e um leva a
- Replicação: uma díade é AA e uma é aa

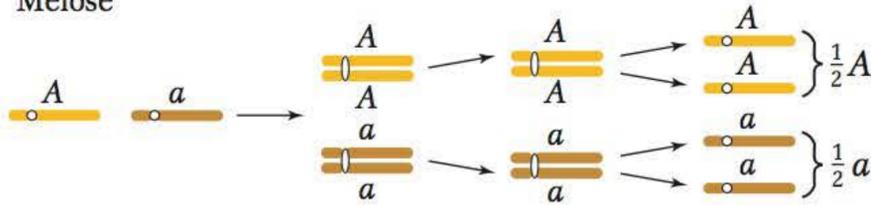
Pareamento: a tétrade é $A/A/a/a$

Produtos da primeira divisão: uma célula AA , a outra célula aa (o *crossing over* consegue misturar esses tipos de produtos, mas a proporção geral não é alterada)

Produtos da segunda divisão: quatro células, duas do tipo A e duas do tipo a

Assim, os produtos da meiose de um meiócito heterozigoto A/a são $\frac{1}{2}A$ e $\frac{1}{2}a$, exatamente a proporção igual à necessária para explicar a primeira lei de Mendel.

Meiose



Observe que, na presente discussão, enfocamos aspectos genéticos amplos da meiose, necessários para explicar a herança monogênica. Descrições mais completas dos estágios detalhados da mitose e da meiose são apresentadas nos Apêndices 2.1 e 2.2, nas pp. 57-59.

Herança monogênica em haploides

Vimos que a base celular da lei da segregação igual é a segregação de cromossomos na primeira divisão da meiose. Na discussão até agora, a evidência da segregação igual de alelos nos meiócitos tanto de plantas quanto de animais é *indireta*, com base na observação de que os cruzamentos apresentam as proporções apropriadas da prole esperada sob segregação igual. Reconheça que os gametas nesses estudos (como os de Mendel) são oriundos de *muitos* meiócitos *diferentes*. Entretanto, em alguns organismos haploides, como várias espécies de fungos e algas, a segregação igual pode ser observada *diretamente* em um meiócito *individual*. O motivo é que, nos ciclos desses organismos, os quatro produtos de uma única meiose são temporariamente mantidos juntos em um tipo de saco. O fermento de padeiro, *Saccharomyces cerevisiae*, fornece um bom exemplo (ver o boxe Organismo-modelo levedura no Capítulo 12). Nos fungos, existem formas simples de sexos chamadas *tipos reprodutivos*. Em *S. cerevisiae*, os dois tipos reprodutivos são chamados MATa e MAT α , determinados pelos alelos de um gene. (Observe que o símbolo de um gene pode ter mais de uma letra – nesse caso, quatro.) Um cruzamento bem-sucedido tem de ocorrer entre linhagens de tipos reprodutivos opostos, isto é, MATa \times MAT α .

Vejamos um cruzamento que inclui uma levedura mutante. As colônias de leveduras do tipo selvagem normais são brancas, mas, ocasionalmente, surgem mutantes vermelhos devido a uma mutação em um gene na via bioquímica que produz adenina. Usemos o mutante vermelho para investigar a segregação igual em um único meiócito. Podemos chamar o alelo mutante r de *vermelho*. Que símbolo podemos usar para o alelo normal, ou do tipo selvagem? Em genética experimental, o alelo do tipo selvagem para qualquer gene em geral é designado pelo sinal $+$, ligado a um sobrescrito do símbolo inventado para o alelo mutante. Assim, o alelo do tipo selvagem nesse exemplo seria designado r^+ , mas um simples $+$ em

geral é usado para abreviação. Para ver a segregação de um gene, o mutante vermelho é cruzado com o tipo selvagem. O cruzamento teria que ocorrer entre tipos reprodutivos diferentes. Por exemplo, se o mutante vermelho surgisse em uma linhagem MATa, o cruzamento seria

$$\text{MAT}\alpha \cdot r^+ \times \text{MATa} \cdot r$$

Quando duas células de tipo reprodutivo oposto se fundem, é formada uma célula diploide, e é essa célula que se torna o meiócito. No presente exemplo (ignorando o tipo reprodutivo para focar a mutação vermelha), o meiócito diploide seria heterozigoto r^+/r . A replicação e a segregação de r^+ e r resultariam em uma tétrade de dois produtos meióticos (esporos) de genótipo r^+ e dois de r , todos contidos dentro de um saco membranoso chamado **asco**. Assim,

$$r^+/r \longrightarrow \left. \begin{array}{l} r^+ \\ r^+ \\ r \\ r \end{array} \right\} \text{tétrade no asco}$$

Os detalhes do processo são mostrados na Figura 2.10. Se forem isolados os quatro esporos de um asco (representando uma tétrade de cromátides) e usados para gerar quatro culturas de leveduras, então a segregação igual dentro de um meiócito é revelada diretamente como duas culturas brancas e duas vermelhas. Se analisarmos os esporos aleatórios de muitos meiócitos, encontraremos cerca de 50% vermelhos e 50% brancos.

Observe a simplicidade dos haploides genéticos: um cruzamento demanda a análise apenas de uma meiose; em contraste, um cruzamento diploide demanda a consideração da meiose tanto no genitor masculino quanto no feminino. Essa simplicidade é um motivo importante para usar haploides como organismos-modelo. Outro motivo é que, nos haploides, todos os alelos são expressos no fenótipo, pois não há mascaramento dos recessivos pelos alelos dominantes no outro homólogo.

2.3 Base molecular dos padrões de herança mendeliana

Sem dúvida, Mendel não tinha ideia da natureza molecular dos conceitos com que estava trabalhando. Nesta seção, podemos começar situando alguns conceitos de Mendel em um contexto molecular. Vamos iniciar pelos alelos. Temos usado o conceito de *alelos* sem defini-los em nível molecular. Quais são as *diferenças estruturais* entre alelos do tipo selvagem e mutantes no nível do DNA de um gene? Quais são as *diferenças funcionais* no nível proteico? Alelos mutantes podem ser usados para estudar a herança monogênica sem necessidade de entendermos sua natureza estrutural e funcional. No entanto, como uma razão primária para pesquisar a herança monogênica é investigar a função de um gene, temos de nos voltar para a natureza molecular dos alelos do tipo selvagem e mutantes tanto no nível estrutural como no funcional.

Figura 2.8 Representação simplificada da mitose e da meiose nas células diploides ($2n$, diploide; n , haploide). (Versões detalhadas são apresentadas nos Apêndices 2.1 e 2.2, nas pp. 57-59.)

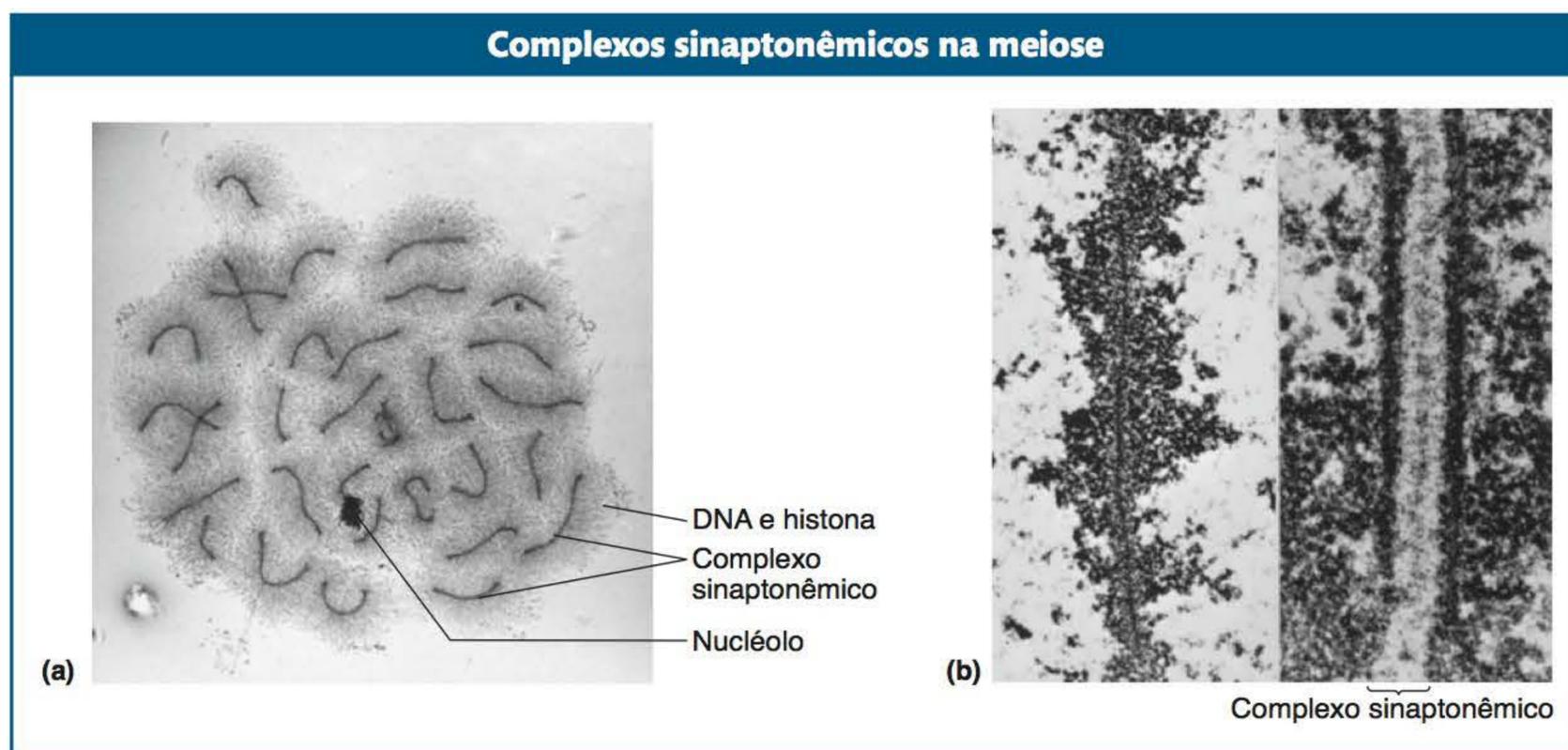
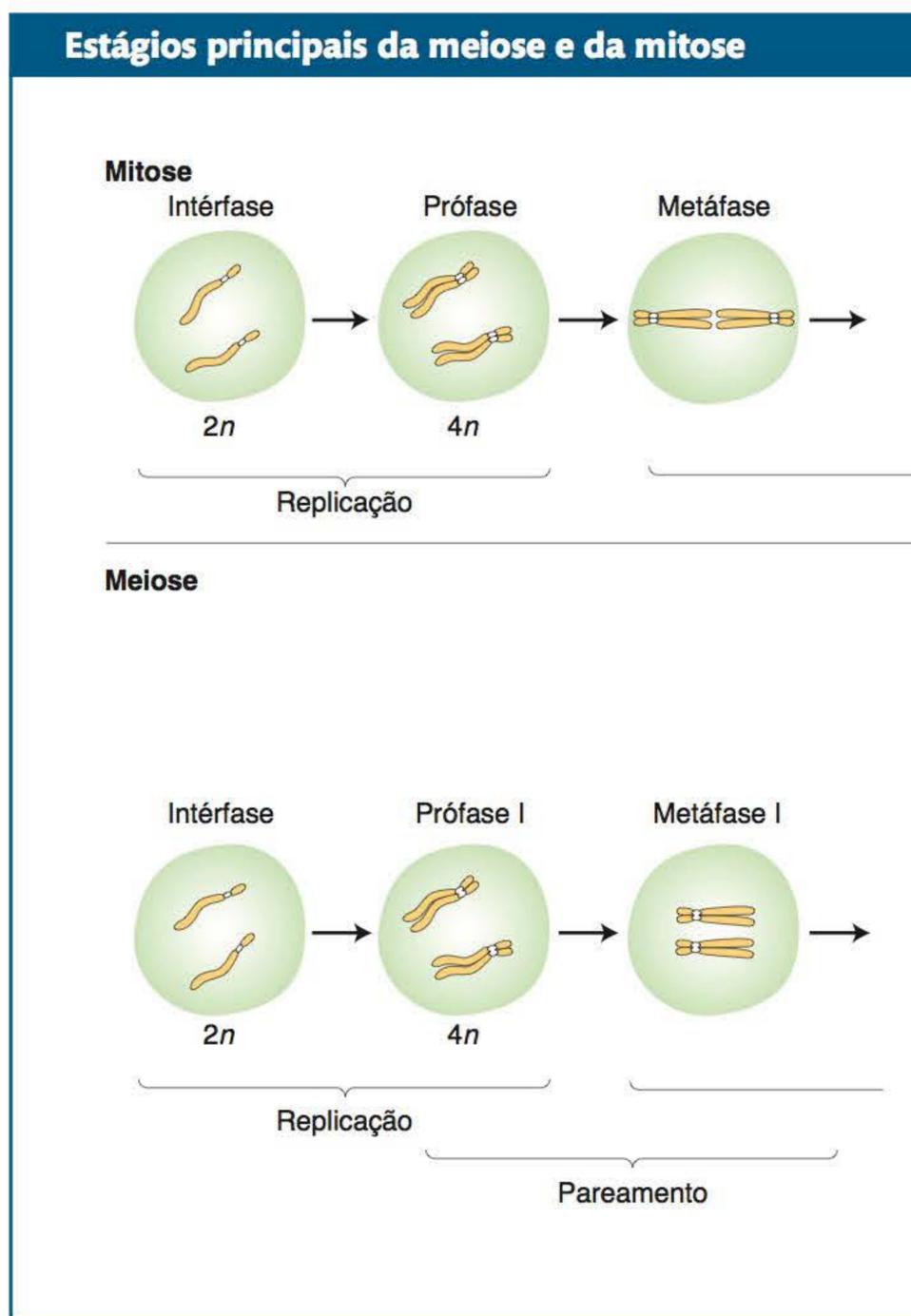
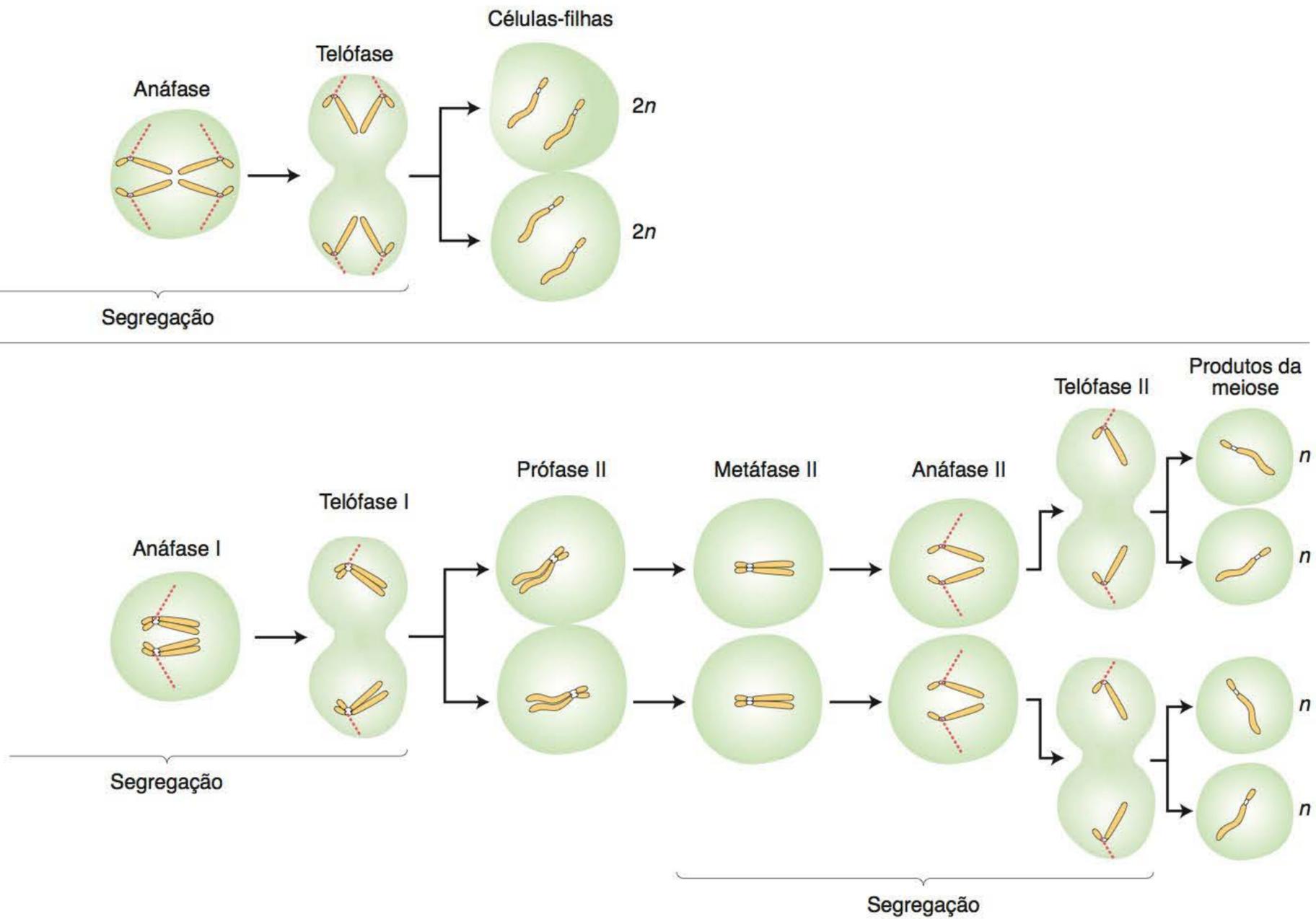


Figura 2.9 (a) Em *Hyalophora cecropia*, bicho-da-seda, o número cromossômico masculino normal é de 62, dando 31 complexos sinaptonêmicos. No indivíduo mostrado aqui, um cromossomo (*centro*) é representado três vezes; tal cromossomo é chamado de *trivalente*. O DNA é disposto em alças regulares ao redor do complexo sinaptonêmico. (b) Complexo sinaptonêmico regular em *Lilium tyrinum*. Observe (*direita*) os dois elementos laterais do complexo sinaptonêmico e (*esquerda*) um cromossomo não pareado, mostrando um cerne correspondente a um dos elementos laterais. [Cortesia de Peter Moens.]



Diferenças estruturais entre alelos no nível molecular

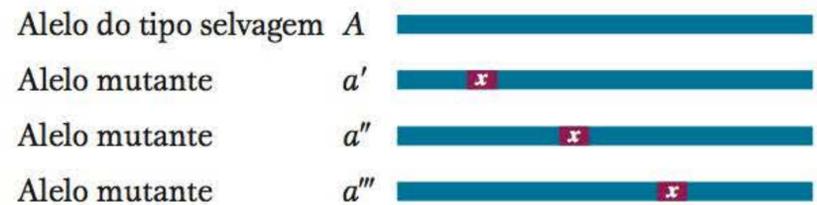
Mendel propôs que os genes ocorrem em formas diferentes que agora denominamos alelos. O que são alelos no nível molecular? Quando alelos como *A* e *a* são examinados no nível do DNA usando-se a tecnologia moderna, em geral verifica-se que a maioria de suas sequências é idêntica, diferindo apenas em um ou vários nucleotídeos, dentre os milhares que formam o gene. Portanto, vemos que os alelos na verdade são versões diferentes do mesmo gene. O diagrama a seguir representa o DNA de dois alelos de um gene; a letra *x* representa uma diferença na sequência de nucleotídeos:



Se a sequência de nucleotídeos de um alelo mudar como resultado de um “acidente” químico raro, é criado um novo alelo. Tais alterações denominam-se **mutações**, que ocorrem em qualquer local ao longo da sequência de nucleotídeos de um gene. Por exemplo, uma mutação poderia modificar a identidade de um único nucleotídeo ou ser a deleção de um

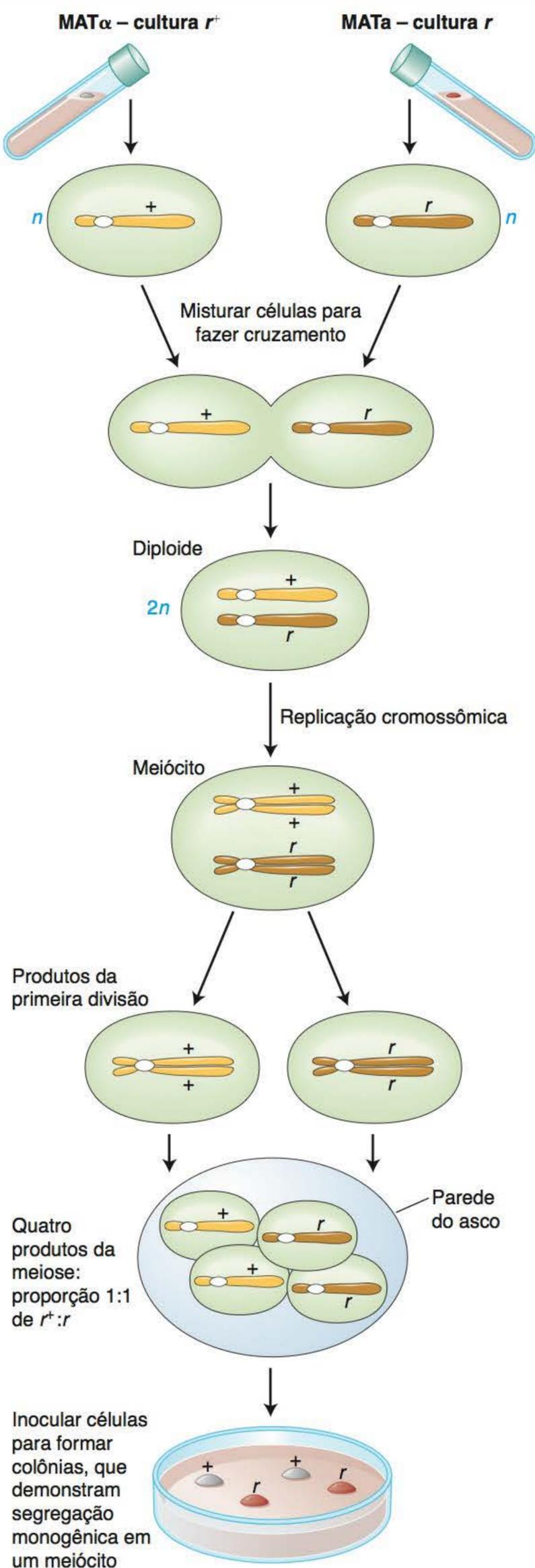
ou mais nucleotídeos ou mesmo o acréscimo de um ou mais nucleotídeos.

Um gene pode ser modificado por mutação de muitas maneiras. O dano pode, por exemplo, ocorrer em qualquer um de muitos locais diferentes. Podemos representar a situação como segue, onde azul-escuro indica a sequência de DNA do tipo selvagem normal e vermelho com a letra *x* representa a sequência alterada:



Alelos com mutações em geral são recessivos, porque habitualmente apenas uma cópia de um gene do tipo selvagem é suficiente para proporcionar a função normal. Quando os geneticistas usam o símbolo *A* para representar o alelo do tipo selvagem, significa uma sequência específica de DNA. Porém, quando usam o símbolo *a* para representar um alelo recessivo, é uma abreviação que pode representar qualquer um dos tipos possíveis de dano que podem resultar em alelos recessivos não funcionais.

Demonstração de segregação igual dentro de um meiócito na levedura *S. cerevisiae*



Aspectos moleculares da transmissão gênica

Replicação de alelos durante a fase S. A primeira etapa na transmissão de um gene para a geração subsequente de células ou organismos é a formação de cromátides-irmãs, que ocorre como um prelúdio tanto da mitose quanto da meiose. O que acontece com os alelos no nível molecular durante a formação de cromátides-irmãs? Sabemos que o componente genômico primário de cada cromossomo é uma molécula de DNA, que se replica durante a fase S que precede tanto a mitose quanto a meiose. Como veremos no Capítulo 7, a replicação é um processo acurado, e, portanto, toda a informação genética é duplicada, seja do tipo selvagem ou mutante. Por exemplo, se um mutante for o resultado da alteração em um único par de nucleotídeos, digamos, de GC (tipo selvagem) para AT (mutante), então, em um heterozigoto, a replicação será a seguinte:

homólogo GC → replicação → cromátide GC
 cromátide GC

homólogo AT → replicação → cromátide AT
 cromátide AT

A replicação do DNA antes da mitose em um haploide e um diploide é mostrada na Figura 2.11. Esse tipo de ilustração serve para nos lembrar que, em nossas considerações sobre os mecanismos de herança, essencialmente são as moléculas de DNA que estão sendo movidas nas células em divisão.

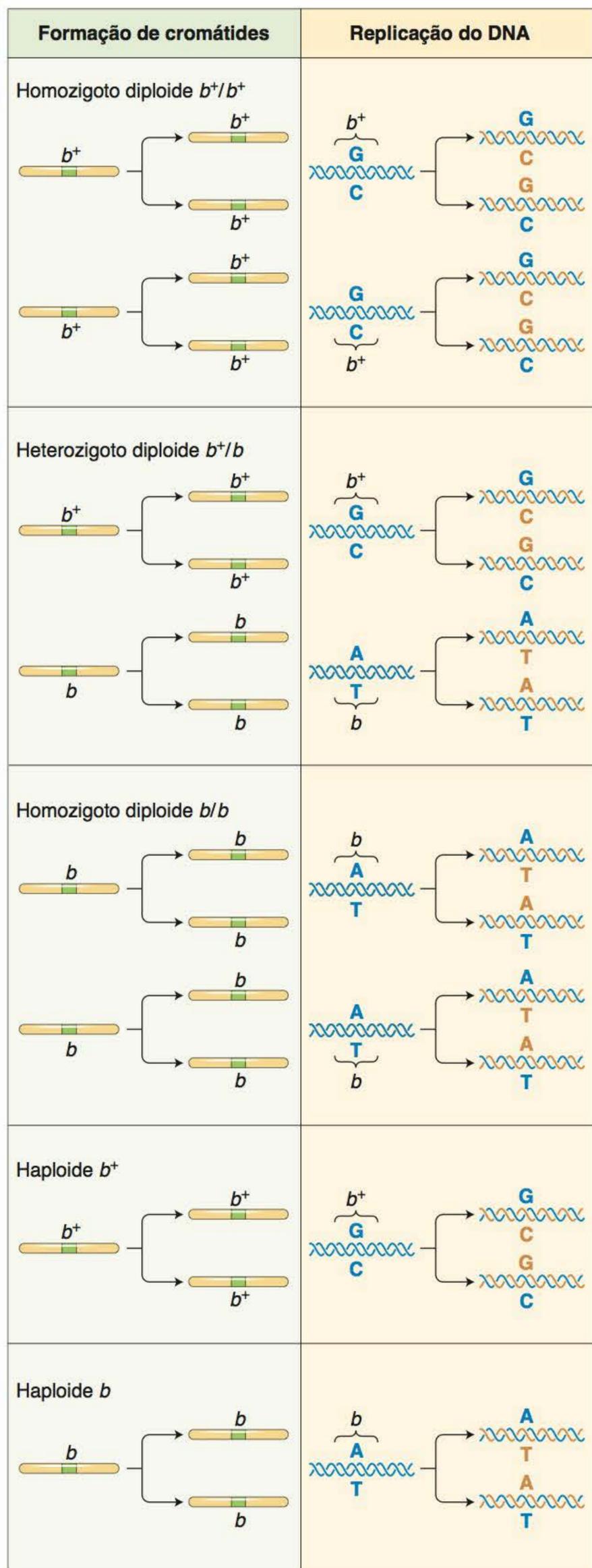
Meiose e mitose no nível molecular. A replicação do DNA durante a fase S produz duas cópias de cada alelo, A e a , que podem então ser segregados em células separadas. A divisão nuclear visualizada no nível molecular do DNA é mostrada na Figura 2.12.

Demonstração da segregação cromossômica no nível molecular. Interpretamos os padrões de herança monogênica fenotípica com relação à segregação de DNA cromossômico na meiose. Existe algum modo para mostrar diretamente a segregação do DNA (em oposição à segregação fenotípica)? A abordagem direta seria sequenciar os alelos (digamos, A e a) nos genitores e produtos meióticos: o resultado seria metade dos produtos com a sequência de DNA A e a outra metade com a sequência de DNA a . O mesmo é válido para qualquer sequência de DNA que difere nos cromossomos herdados, inclusive aquelas não necessariamente localizadas dentro de alelos correlacionados com fenótipos conhecidos como flores brancas e vermelhas.

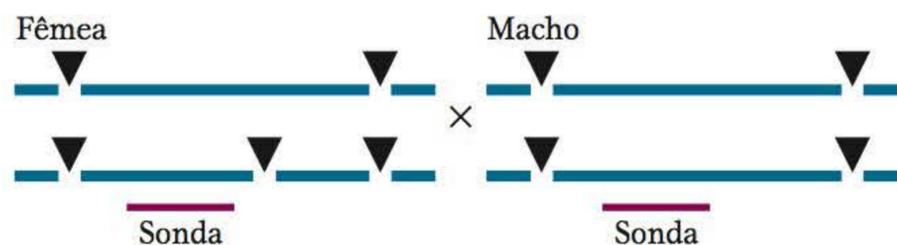
Outra maneira de caracterizar e localizar um segmento de DNA é usar um *polimorfismo de comprimento do fragmento de restrição (RFLP)*. No Capítulo 1, aprendemos que as enzimas de restrição são enzimas bacterianas que cortam o DNA em sequências específicas de bases no genoma. As sequências-alvo não têm importância biológica em outros organismos que não bactérias; ocorrem puramente ao acaso. Embora

Figura 2.10 Um asco isolado do cruzamento $+ \times r$ origina duas culturas de $+$ e duas de r .

Moléculas de DNA replicam-se para formar cromátides idênticas



os sítios-alvo em geral sejam encontrados consistentemente em locais específicos, às vezes em qualquer cromossomo, um sítio-alvo específico está faltando ou existe um sítio extra. Se tal sítio flanqueia a sequência hibridizada com a sonda, então uma hibridização de *Southern* revelará um RFLP. Considere esse exemplo simples no qual um cromossomo de um genitor contém um sítio extra, não encontrado nos outros cromossomos desse tipo no cruzamento:



As hibridizações de *Southern* mostrarão duas bandas na fêmea e apenas uma no macho. Os fragmentos “heterozigotos” serão herdados exatamente do mesmo modo que um gene. Os resultados do cruzamento anterior poderiam ser escritos do seguinte modo:

$$\text{longo/curto} \times \text{longo/longo}$$

e a prole seria

$$\frac{1}{2} \text{ longo/curto}$$

$$\frac{1}{2} \text{ longo/longo}$$

de acordo com a lei da segregação.

No exemplo precedente, o RFLP não está associado a qualquer diferença fenotipicamente mensurável, e os sítios podem estar dentro de um gene ou não. Entretanto, às vezes, por acaso, uma mutação na sequência codificadora de um gene que produz um fenótipo mutante também introduz um novo sítio-alvo para uma enzima de restrição. O novo sítio-alvo fornece uma marcação molecular conveniente para os alelos. Por exemplo, uma mutação recessiva em um gene para a síntese de pigmento pode produzir um alelo mutante albino e, ao mesmo tempo, um novo sítio de restrição. Assim, uma sonda para o alelo mutante detecta dois fragmentos em *a* e apenas um em *A*. O padrão de herança é mostrado na Figura 2.13, ilustração em que vemos uma demonstração direta de segregação molecular ocorrendo junto com segregação alélica e fenotípica. (Outros tipos de mutações produziram efeitos diferentes no nível detectado pelas análises de *Southern*, *Northern* e *Western*.)

Uma terceira maneira de identificar um segmento específico do genoma é usar a reação em cadeia da polimerase (PCR; ver Capítulo 1). Como vimos no Capítulo 1, partes

Figura 2.11 Cada cromossomo divide-se longitudinalmente em duas cromátides (*esquerda*); no nível molecular (*direita*), a molécula de DNA de cada cromossomo replica-se, produzindo duas moléculas de DNA, uma para cada cromátide. Também são mostradas várias combinações de um gene com o alelo do tipo selvagem b^+ e uma forma mutante b , causada pela mudança em um único par de bases de GC para AT. Observe que, no nível do DNA, as duas cromátides produzidas quando um cromossomo se replica são sempre idênticas uma à outra e ao cromossomo original.

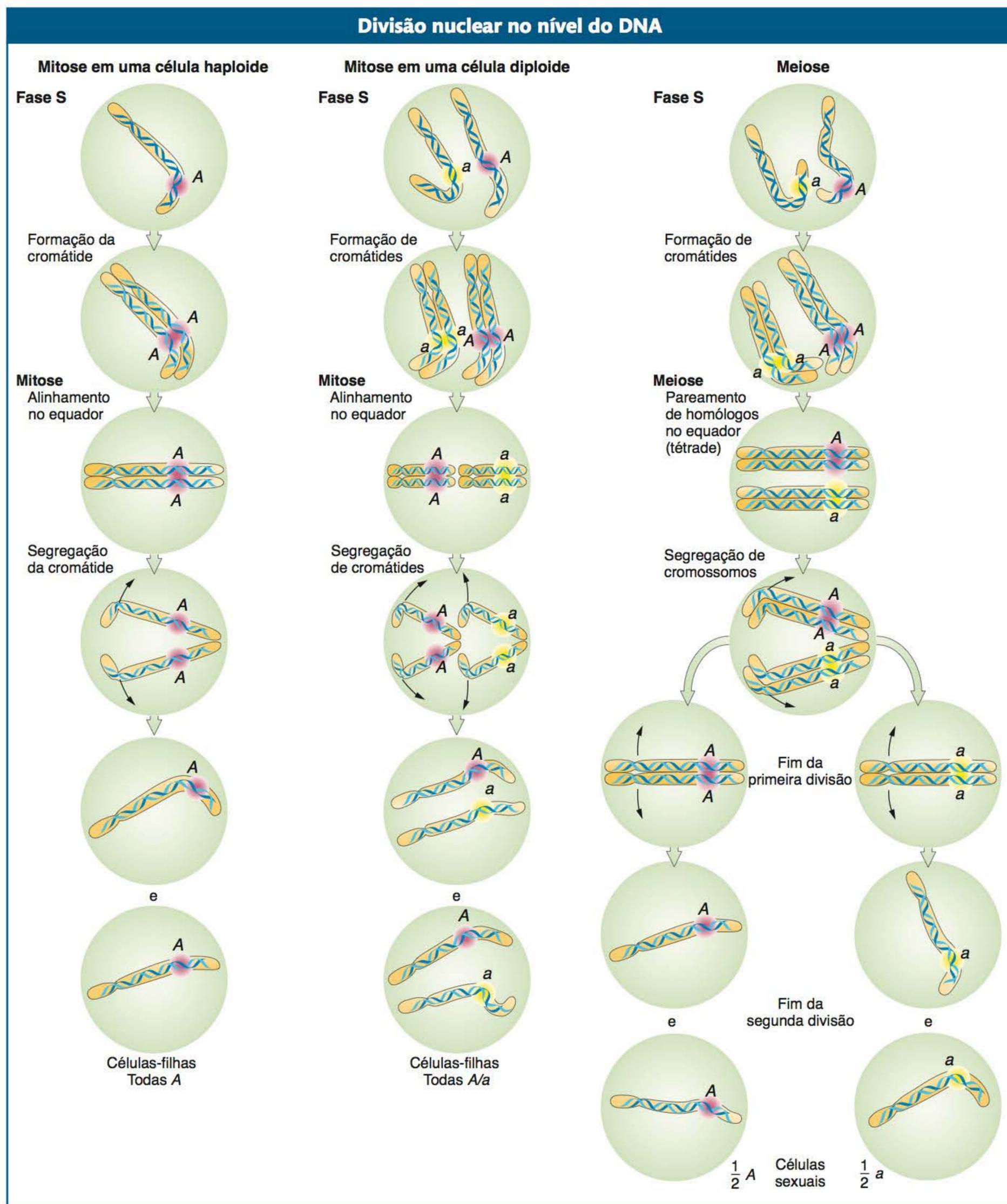


Figura 2.12 DNA e transmissão gênica na mitose e na meiose em eucariotos. São mostrados a fase S e os principais estágios da mitose e da meiose. A divisão mitótica (*esquerda e meio*) conserva o genótipo da célula original. À direita, as duas divisões meióticas sucessivas que ocorrem durante o estágio sexual do ciclo biológico reduzem à metade o número de cromossomos. Os alelos A e a de um gene são usados para mostrar como os genótipos são transmitidos na divisão celular.

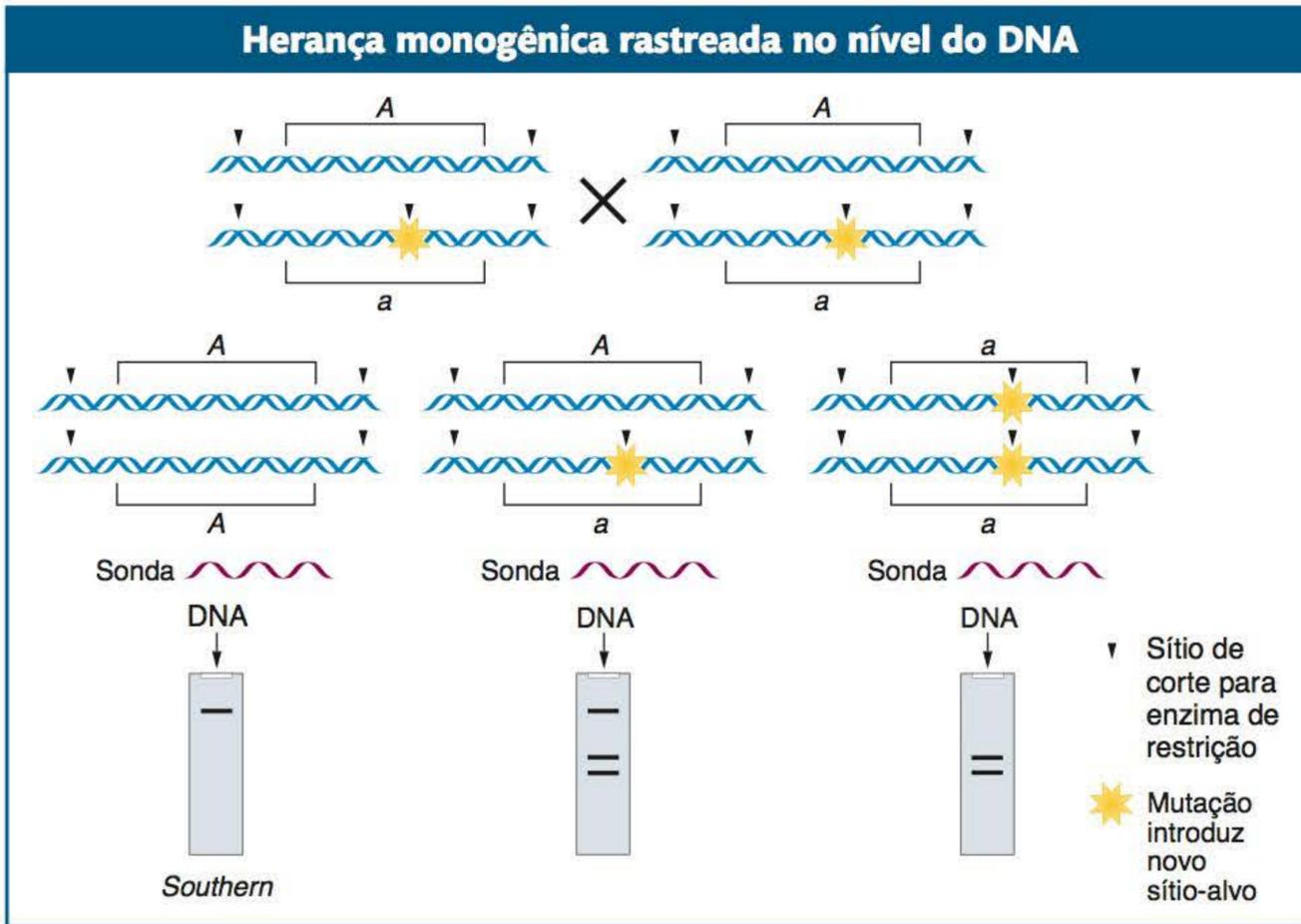


Figura 2.13 Uma mutação recessiva que produz um alelo *a* por acaso também introduz um novo sítio de corte para uma enzima de restrição. Esse sítio de corte permite que a herança da mutação seja rastreada usando-se uma análise de *Southern*. A transferência de *Southern* detecta um fragmento de DNA em indivíduos homocigotos normais (*A/A*) e dois fragmentos em indivíduos albinos (*a/a*), mas detecta três fragmentos em indivíduos heterocigotos, devido à existência de alelos normais e mutantes.

do genoma contêm longos trechos da mesma sequência de nucleotídeos repetida muitas vezes. Um segmento em um cromossomo pode conter um número diferente de sequências repetidas do segmento correspondente em um cromossomo homólogo. Assim, um indivíduo pode ser heterocigoto para um par de segmentos de DNA, um que seja *curto* (pequeno número de repetições) em um cromossomo e um que seja *longo* (número maior) no outro cromossomo. Nesse caso, os produtos meióticos revelarão produtos da PCR 1/2 *curtos* e 1/2 *longos*, demonstrando outra vez segregação cromossômica. Tais diferenças no comprimento do segmento podem ser detectadas usando-se a PCR. Pares de *primers* de PCR em geral identificam segmentos que, embora geralmente homólogos, contêm números diferentes de sequências repetidas. Assim, a amplificação pela PCR revela produtos de tamanhos diferentes.

Quando usados da maneira descrita, as técnicas de sequenciamento, RFLP e PCR fornecem os chamados **marcadores moleculares**. Ou seja, “alelos” de sequência, “alelos” de RFLP e “alelos” de PCR são sinais ou marcadores que, embora não associados a uma função biológica específica, podem ser usados para se verificar a herança de um segmento cromossômico específico, do mesmo modo que fazem os alelos de um gene.

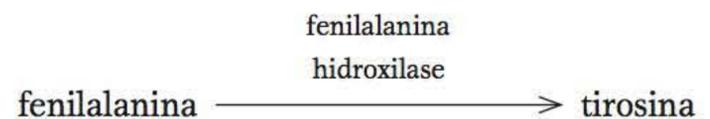
Mensagem. A herança mendeliana é demonstrada por qualquer segmento de DNA em um cromossomo: por genes e seus alelos e por marcadores moleculares não necessariamente associados a uma função biológica.

Alelos no nível molecular

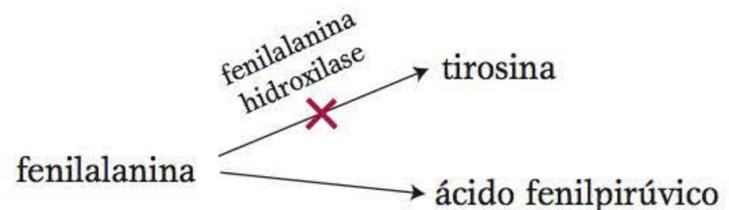
No nível molecular, o fenótipo primário de um gene é a proteína que ele produz. Quais são as diferenças funcionais

entre proteínas que explicam os efeitos diferentes dos alelos do tipo selvagem e mutantes sobre as propriedades de um organismo?

Vamos explorar o tópico usando a doença humana fenilcetonúria (PKU). Veremos, em uma seção posterior sobre análise de heredogramas, que o fenótipo PKU é herdado como recessivo mendeliano. A doença é causada por um alelo defeituoso do gene que codifica a enzima hepática fenilalanina hidroxilase (PAH), que normalmente converte a fenilalanina contida nos alimentos no aminoácido tirosina:



Entretanto, uma mutação no gene que codifica essa enzima modifica a sequência de aminoácidos na vizinhança do sítio ativo da enzima. A enzima não consegue ligar-se à fenilalanina (seu substrato) nem a converter em tirosina. Portanto, a fenilalanina acumula-se no corpo e é convertida em ácido fenilpirúvico, que interfere no desenvolvimento do sistema nervoso, levando a retardamento mental.



Atualmente a deficiência dessa enzima é pesquisada logo após o nascimento (“teste do pezinho”). Se a deficiência é detectada, o acúmulo de fenilalanina pode ser impedido com o uso de uma dieta especial, e o desenvolvimento da doença será detido.

A enzima PAH é feita de um único tipo de proteína. Que mudanças ocorreram na forma mutante do DNA do gene da

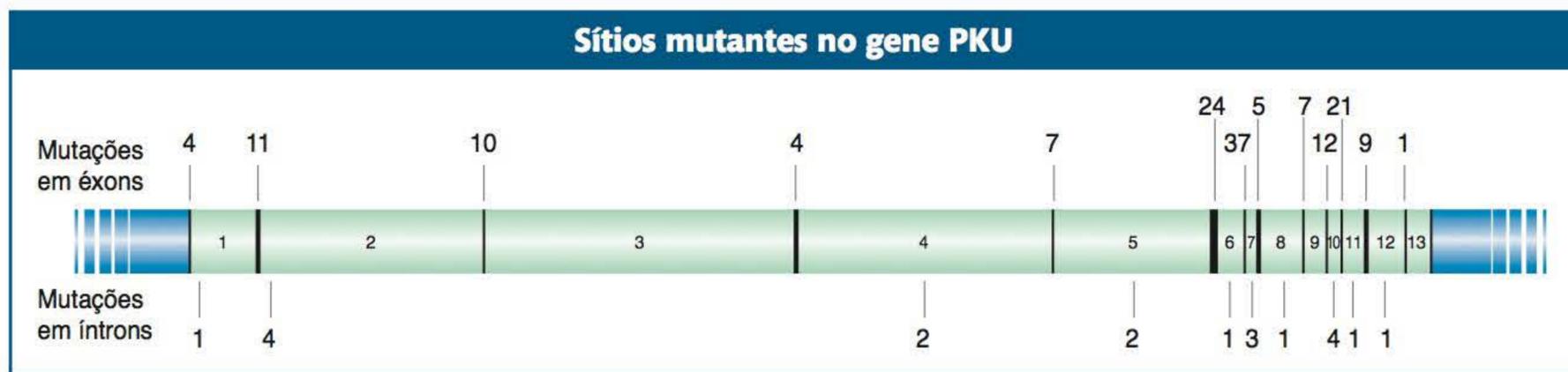


Figura 2.14 São conhecidas muitas mutações no gene da fenilalanina hidroxilase humana que causam disfunção enzimática. O número de mutações nos éxons, ou regiões codificadoras da proteína (em negro), estão listados acima do gene. O número de mutações nas regiões dos íntrons (em verde, numeradas de 1 a 13) que alteram a recomposição do mRNA estão listados acima do gene. [De C. R. Scriver, *Ann. Rev. Genet.* 28, 1994, 141–165.]

PKU, e como tal mudança no DNA afeta o funcionamento da proteína e produz o fenótipo da doença? O sequenciamento dos alelos mutantes de muitos pacientes com PKU revelou muitas mutações em sítios diferentes ao longo do gene, principalmente nas regiões codificadoras da proteína, os éxons. Os resultados estão resumidos na Figura 2.14. Eles representam uma gama de mudanças no DNA, mas a maioria consiste em pequenas mudanças que afetam apenas um par de nucleotídeos entre os milhares que constituem o gene. O que esses alelos têm em comum é o fato de codificarem uma proteína defeituosa que não tem mais a atividade normal da PAH. Mudando um ou mais aminoácidos, todas as mutações inativam alguma parte essencial da proteína codificada pelo gene. O efeito da mutação no funcionamento do

gene depende de onde, dentro do gene, ocorre a mutação. Uma região funcional importante do gene é a que codifica o sítio de atividade da enzima; assim, essa região é muito sensível à mutação. Além disso, uma minoria de mutações é encontrada dentro de íntrons, e essas mutações em geral impedem o processamento normal do RNA primário transcrito. Algumas das consequências gerais da mutação no nível de proteína são mostradas na Figura 2.15. Muitos dos alelos mutantes são em geral de um tipo chamado de **alelos nulos**: as proteínas codificadas por eles perdem completamente a função da PAH. Outros alelos mutantes reduzem o nível de funcionamento da enzima; às vezes eles são chamados de **mutações vazantes**, porque alguma função do tipo selvagem parece “vazar” no fenótipo mutante.

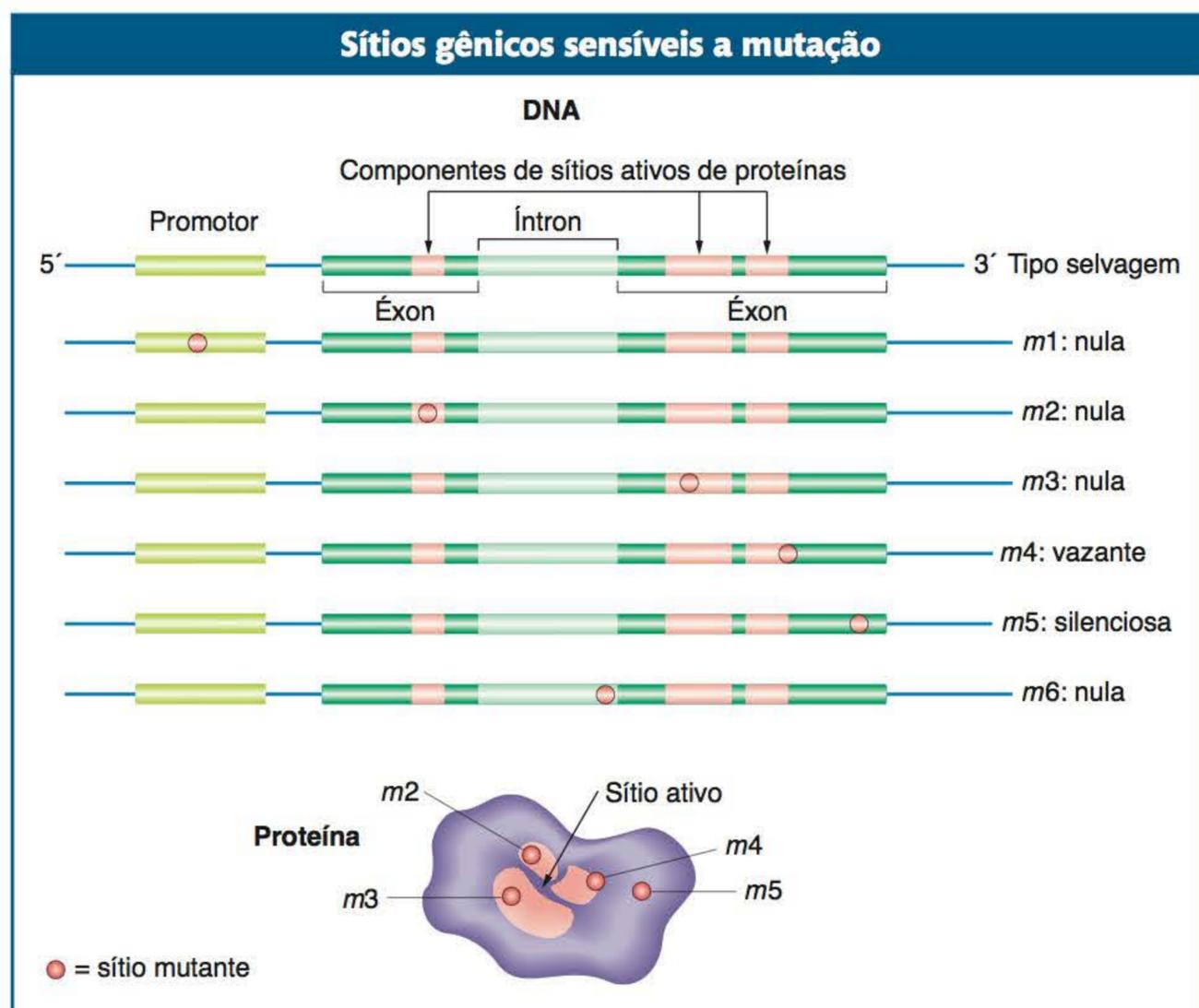


Figura 2.15 Mutações em regiões de um gene que codifica sítios ativos de enzimas levam a enzimas que não funcionam (mutações nulas). As mutações em outras regiões do gene podem não ter efeito no funcionamento da enzima (mutações silenciosas). Os promotores são sítios importantes para o início da transcrição.

Mensagem. A maioria das mutações altera a sequência de aminoácidos do produto proteico do gene, resultando em função reduzida ou ausente.

Temos perseguido a ideia de que encontrar um conjunto de genes que atuam na propriedade biológica investigada é uma meta importante da genética, porque ela define os componentes do sistema. Entretanto, encontrar o modo *preciso* pelo qual os alelos mutantes levam a fenótipos mutantes geralmente é um desafio, que demanda não só a identificação dos produtos proteicos desses genes, como também estudos celulares e fisiológicos detalhados para medir os efeitos das mutações. Além disso, descobrir como o conjunto de genes *interage* é um segundo nível de desafio e tema que será abordado depois, começando no Capítulo 6.

Dominância e recessividade. Com uma compreensão de como os genes funcionam por meio de seus produtos proteicos, podemos entender melhor a dominância e a recessividade. A dominância já foi definida antes neste capítulo como o fenótipo mostrado pelo heterozigoto. Assim, formalmente, é o *fenótipo* que é dominante ou recessivo, mas, na prática, os geneticistas aplicam o termo mais frequentemente aos alelos. Essa definição formal não tem conteúdo molecular, mas tanto a dominância quanto a recessividade podem ter explicações simples em nível molecular. Introduzimos o tópico aqui, mas ele será revisto no Capítulo 6. A recessividade é observada nas mutações nos genes que são funcionalmente **haplossuficientes**. Embora uma célula diploide normalmente tenha duas cópias do tipo selvagem de um gene, uma cópia de um gene haplossuficiente fornece produto gênico suficiente (em geral, uma proteína) para efetuar as reações normais da célula. Em um heterozigoto (digamos, $+/m$, em que m é nulo), a cópia restante codificada pelo alelo $+$ fornece produto proteico suficiente para a função normal.

Outros genes são **haploinsuficientes**. Em tais casos, um alelo mutante nulo será dominante porque, em um heterozigoto ($+/M$), o único alelo do tipo selvagem não pode fornecer produto suficiente para a função normal.

Em alguns casos, as mutações resultam em uma *nova função* para o gene. Tais mutações podem ser dominantes porque, em um heterozigoto, o alelo do tipo selvagem não consegue mascarar essa nova função.

De acordo com as considerações nos últimos parágrafos, vemos que *fenótipo*, a descrição ou medida que seguimos durante a herança mendeliana, é uma propriedade emergente, baseada na natureza dos alelos e na maneira pela qual o gene funciona de maneira normal e anormal. Pode-se dizer o mesmo das descrições de dominante e recessivo que aplicamos a um fenótipo.

2.4 Descoberta de alguns genes pela observação das proporções de segregação

Lembremos que um dos objetivos gerais da análise genética hoje é dissecar uma propriedade biológica descobrindo o

conjunto de genes que a afetam. Aprendemos que um modo importante de identificar esses genes é pelas proporções de segregação fenotípica geradas por suas mutações, a maioria delas 1:1 e 3:1, ambas baseadas na segregação igual, como definido por Gregor Mendel.

Vejam alguns exemplos que ampliam o enfoque mendeliano para uma situação experimental moderna. É comum o pesquisador defrontar-se com uma gama de fenótipos mutantes interessantes que afetam a propriedade de interesse (como as mostradas na Figura 2.1) e agora precisa saber se eles são herdados como alelos mutantes monogênicos. Alelos mutantes podem ser dominantes ou recessivos, dependendo de sua ação, de maneira que a questão da dominância também precisa ser considerada na análise.

O procedimento padrão é cruzar o mutante com o tipo selvagem. (Se o mutante for estéril, então será necessário outro enfoque.) Primeiro, consideremos três casos simples que abrangem a maioria dos resultados possíveis:

1. Uma flor mutante fértil sem pigmento nas pétalas (p. ex., pétalas brancas em contraste com as vermelhas normais)
2. Uma mosca-das-frutas fértil mutante com asas curtas
3. Um fungo mutante fértil que produz hifas com excesso de ramificações (hiper-ramificação)

Gene ativo no desenvolvimento da cor da flor

Para começar o processo, a planta com flores brancas é cruzada com o tipo selvagem normal vermelho. Todas as plantas de F_1 têm flores vermelhas e, das 500 plantas da amostra de F_2 , 378 têm flores vermelhas e 122 têm flores brancas. Se reconhecermos a existência de um erro de amostragem, esses números de F_2 estão muito próximos de uma proporção de 3/4:1/4, ou de 3:1. Como essa proporção indica herança monogênica, podemos concluir que o mutante é causado por uma alteração recessiva em um único gene. De acordo com as regras gerais de nomenclatura gênica, o alelo mutante para pétalas brancas pode ser chamado de *alb* para *albino*, e o alelo do tipo selvagem seria *alb*⁺, ou simplesmente $+$. (As convenções para nomenclatura de alelos variam um pouco entre os organismos: algumas das variações são mostradas no Apêndice A sobre nomenclatura, no final do livro.) Concluimos que o alelo do tipo selvagem é essencial na produção de pétalas coloridas da planta, propriedade quase certamente necessária para atrair polinizadores para a flor. O gene pode estar implicado na síntese bioquímica do pigmento ou na parte de sistema de sinalização que diz às células da flor para começar a fazer pigmento, ou em várias outras possibilidades que necessitam de mais investigação. Em nível puramente genético, os cruzamentos feitos seriam simbolicamente representados como

P	$+/+$	\times	alb/alb
F_1	todos $+/alb$		
F_2	$\frac{1}{4}$	$+/+$	
	$\frac{1}{2}$	$+/alb$	
	$\frac{1}{4}$	alb/alb	

Um gene para o desenvolvimento das asas

No exemplo da mosca-das-frutas, o cruzamento entre moscas mutantes de asas curtas com outras do estoque selvagem de asas longas deu uma prole de 788, classificada do seguinte modo:

196 machos de asas curtas
194 fêmeas de asas curtas
197 machos de asas longas
201 fêmeas de asas longas

No total, existem 390 de asas curtas e 398 de asas longas na prole, o que está muito próximo da proporção 1:1. A proporção é a mesma para machos e fêmeas, novamente dentro dos limites de erro de amostragem. Assim, a partir desses resultados, é muito provável que o mutante “asas curtas” tenha sido produzido por uma mutação dominante. Observe que, para uma mutação dominante ser expressa, é necessária apenas uma “dose” do alelo mutante; assim, na maioria dos casos, quando o mutante surge ou aparece pela primeira vez na população, ele está no estado heterozigoto. (Isso não é verdade para uma mutação recessiva, como a do exemplo anterior de plantas, que tem de ser homozigota para expressar-se e tem de ser oriunda da autofecundação de uma planta heterozigota não identificada na geração anterior.)

Quando a prole de asas longas foi entrecruzada, todos os descendentes eram de asas longas, como esperado de um alelo do tipo selvagem recessivo. Quando a prole de asas curtas foi entrecruzada, seus descendentes mostraram uma proporção de três quartos de asas curtas para um quarto de asas longas.

As mutações dominantes são representadas por letras maiúsculas ou palavras: no presente exemplo, o alelo mutante pode ser chamado *SH*, em referência à asa curta. Então, os cruzamentos seriam simbolizados por:

P	$+/+ \times SH/+$
F ₁	$\frac{1}{2} +/+$ $\frac{1}{2} SH/+$
F ₂	$+/+ \times +/+$ todos $+/+$ $SH/+ \times SH/+$
F ₂	$\frac{1}{4} SH/SH$ $\frac{1}{2} SH/+$ $\frac{1}{4} +/+$

Essa análise do mutante da mosca identifica um gene que é parte de um subgrupo de genes que, na forma selvagem, são cruciais para o desenvolvimento normal de uma asa. Tal resultado é o ponto de partida para mais estudos que enfocariam o exato desenvolvimento e as vias celulares nos quais o crescimento da asa é interrompido, que, identificados, revelariam o tempo de ação do alelo do tipo selvagem no curso do desenvolvimento.

Um gene para a ramificação das hifas

Um fungo mutante hiper-ramificado (como a colônia em forma de botão da Figura 2.1) foi cruzado com um fungo do tipo selvagem com ramificação normal esparsa. Em uma prole de 300, 152 eram do tipo selvagem e 148 eram hiper-ramificados, muito perto de uma proporção 1:1. Deduzimos dessa proporção monogênica que a mutação hiper-ramificada é de um único gene. Nos haploides, atribuir a dominância geralmente não é possível, mas, por conveniência, podemos chamar o alelo hiper-ramificado de *hb* e o alelo selvagem de *hb*⁺ ou *+*. O cruzamento deve ter sido

P	$+ \times hb$
Meiócito diploide	$+/hb$
F ₁	$\frac{1}{2} +$ $\frac{1}{2} hb$

A análise da mutação e da herança revelou um gene cujo tipo selvagem é essencial para o controle normal da ramificação, função fundamental para a dispersão do fungo e a aquisição de nutrientes. Agora o mutante precisa ser investigado para saber em que ponto na sequência normal do desenvolvimento ele produz um bloqueio. Essa informação revelará o momento e o local de atuação do alelo normal nas células.

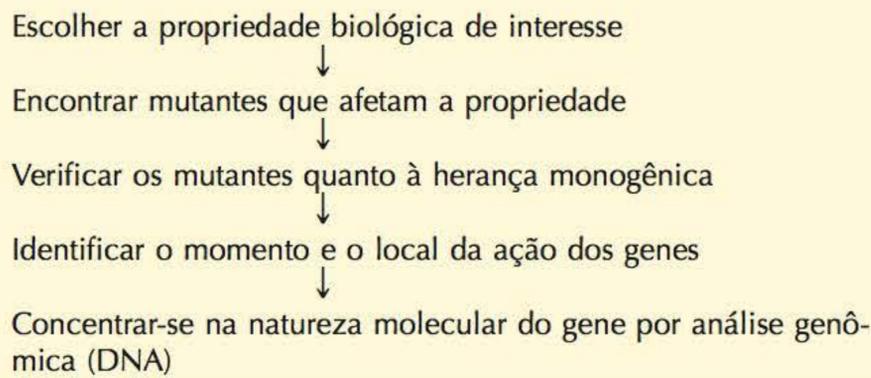
Às vezes, a gravidade de um fenótipo mutante torna o organismo estéril, incapaz de prosseguir com o ciclo sexual. Como pode ser demonstrada a herança monogênica de mutantes estéreis? Em um organismo diploide, um mutante recessivo estéril pode ser propagado como um heterozigoto e, então, o heterozigoto pode ser autofecundado para produzir os 25% de mutantes esperados para estudo. Um mutante dominante estéril é um beco genético sem saída e não pode ser propagado sexualmente, mas, nas plantas e fungos, tal mutante pode ser facilmente propagado assexuadamente.

E se o cruzamento entre um mutante e um tipo selvagem não produzir uma proporção 3:1 ou 1:1 como discutido aqui, mas outra proporção? Tal resultado pode ser devido a interações de vários genes ou a um efeito ambiental. Algumas dessas possibilidades são discutidas no Capítulo 6.

Genética direta

Em geral, o tipo de enfoque para a descoberta do gene que temos seguido é, às vezes, chamado de **genética direta**, um enfoque para a compreensão da função biológica que começa com mutantes monogênicos aleatórios e termina com a análise bioquímica e celular detalhada deles, em geral incluindo a análise genômica. (Veremos a **genética reversa** em funcionamento nos capítulos posteriores. Em resumo, começa com a análise genômica para identificar um conjunto de genes como candidatos para codificar a propriedade biológica de interesse e, então, inclui mutantes direcionados especificamente para esses genes, examinando-se os fenótipos mutantes para ver se eles afetam a propriedade em estudo.)

Mensagem. A descoberta do gene pela herança monogênica é, às vezes, chamada de genética direta. Em geral, segue esta sequência:



Previsão das proporções da prole ou genótipos parentais aplicando os princípios da herança monogênica

Podemos resumir a direção da análise da descoberta do gene do seguinte modo:

Observar as proporções fenotípicas na prole →
Deduzir os genótipos dos genitores (A/A , A/a ou a/a)

Entretanto, o mesmo princípio de herança (essencialmente a lei de Mendel da segregação igual) também pode ser usado para prever as proporções fenotípicas na prole de genitores de *genótipos conhecidos*. Esses genitores seriam de estoques mantidos pelo pesquisador. Os tipos e proporções da prole de cruzamentos como $A/A \times A/a$, $A/A \times aa$, $A/a \times A/a$ e $Aa \times a/a$ podem ser facilmente previstos. Em resumo:

Cruzar genitores de genótipos conhecidos →
Prever as proporções fenotípicas na prole

Esse tipo de análise é usado em cruzamentos gerais para sintetizar genótipos para pesquisa ou para agricultura. Ele também é útil para prever probabilidades de vários resultados em reproduções humanas em famílias com histórias de doenças monogênicas.

Após a herança monogênica ter sido estabelecida, um indivíduo que apresente o fenótipo dominante mas de *genótipo desconhecido* pode ser testado para se determinar se o genótipo é homocigoto ou heterocigoto. Tal teste pode ser feito cruzando o indivíduo (com o fenótipo $A/?$) com uma linhagem testadora recessiva a/a . Se o indivíduo for heterocigoto, resultará uma proporção 1:1 ($\frac{1}{2} A/a$ e $\frac{1}{2} a/a$); se o indivíduo for homocigoto, toda a prole apresentará o fenótipo dominante (todos A/a). Em geral, o cruzamento de um indivíduo de heterocigotidade desconhecida (para um gene ou mais) com um genitor totalmente recessivo é chamado de **cruzamento-teste**, e o indivíduo recessivo é chamado **testador**. Encontraremos cruzamentos-teste muitas vezes nos capítulos subsequentes; eles são muito úteis para deduzir os eventos meióticos que ocorrem em genótipos mais complexos, como di-híbridos e tri-híbridos. O uso de um testador totalmente recessivo significa que a meiose no genitor testador pode ser ignorada, porque todos os seus gametas são recessivos e não contribuem para os fenótipos da prole. Um teste alternativo

para heterocigose (útil se o testador recessivo não estiver disponível e o organismo puder ser autofecundado) é simplesmente autofecundar o desconhecido: se o organismo que estiver sendo testado for heterocigoto, será encontrada uma proporção de 3:1 na prole. Tais testes são úteis e comuns na análise genética rotineira.

Mensagem. Os princípios da herança (como a lei da segregação igual) podem ser aplicados para: (1) deduzir genótipos a partir de proporções fenotípicas e (2) prever proporções fenotípicas a partir de genitores com genótipos conhecidos.

2.5 Padrões de herança monogênica ligada ao sexo

Os cromossomos que analisamos até agora são autossomos, os cromossomos “regulares” que formam a maior parte do conjunto genômico. Entretanto, muitos animais e plantas têm um par especial de cromossomos associados ao sexo. Os cromossomos sexuais também segregam igualmente, mas as proporções fenotípicas vistas na prole são, em geral, diferentes das proporções autossômicas.

Cromossomos sexuais

A maioria dos animais e muitas plantas apresentam dimorfismo sexual; em outras palavras, os indivíduos são masculinos ou femininos. Na maioria desses casos, o sexo é determinado por um par especial de **cromossomos sexuais**. Vejamos os humanos como um exemplo. As células do corpo humano têm 46 cromossomos: 22 pares de autossomos homólogos mais dois cromossomos sexuais. As mulheres têm um par de cromossomos sexuais idênticos, chamados de **cromossomos X**. Os homens têm um par não idêntico, consistindo em um X e um Y. O **cromossomo Y** é consideravelmente menor do que o X. Assim, se representarmos os cromossomos autossômicos por A, podemos escrever

$$\begin{aligned} \text{mulheres} &= 44A + XX \\ \text{homens} &= 44A + XY \end{aligned}$$

Na meiose nas mulheres, os dois cromossomos X pareiam e segregam como os autossomos, e cada ovócito recebe um cromossomo X. Assim, com relação aos cromossomos sexuais, os gametas são apenas de um tipo e a mulher é considerada **sexo homogamético**. Na meiose nos homens, os cromossomos X e Y pareiam por meio de uma região curta, que garante que o X e Y se separem, de modo que há dois tipos de espermatozoides, metade deles com um X e a outra metade com um Y. Portanto, o homem é chamado de **sexo heterogamético**.

Os padrões de herança de genes nos cromossomos sexuais são diferentes daqueles dos genes autossômicos. Os padrões de herança de cromossomos sexuais foram investigados pela primeira vez no início dos anos 1900 no laboratório do grande geneticista Thomas Hunt Morgan, usando-se a mosca-das-frutas *Drosophila melanogaster* (ver boxe Organismo-modelo, adiante). Esse inseto tem sido um dos mais importantes organismos de pesquisa em genética; ele é pequeno e seu ciclo de vida sim-

ples contribui para sua utilidade nesse aspecto. As moscas-das-frutas têm três pares de autossomos mais um par de cromossomos sexuais, também chamados de X e Y. Como nos mamíferos, as fêmeas de *Drosophila* têm a constituição XX e os machos são XY. Entretanto, o mecanismo de determinação do sexo em *Drosophila* difere do de mamíferos. Na *Drosophila*, o número de cromossomos X com relação ao de autossomos determina o sexo: dois X resultam em uma fêmea e um X resulta em um macho. Nos mamíferos, a presença do cromossomo Y determina a masculinidade e a ausência de um Y determina o sexo feminino. Entretanto, é importante observar que, apesar dessa base um pouco diferente para a determinação do sexo, os padrões de herança monogênica dos genes nos cromossomos sexuais são acenadamente similares em *Drosophila* e mamíferos.

As plantas vasculares apresentam uma variedade de arranjos sexuais. As **espécies dioicas** são as que apresentam dimorfismo sexual similar ao dos animais, com as plantas femininas tendo flores que contêm apenas ovários e as plantas masculinas tendo flores apenas com anteras (Figura 2.16). Algumas, mas não todas, plantas dioicas têm um par de cromossomos não idênticos associados (e quase certamente determinantes) do sexo da planta. Das espécies com cromossomos sexuais não idênticos, uma grande proporção tem um sistema XY. Por exemplo, a planta dioica *Melandrium album* tem 22 cromossomos por célula: 20 autossomos mais dois cromossomos sexuais, com fêmeas XX e machos XY. Outras plantas dioicas não têm pares de cromossomos visivelmente diferentes; elas podem ainda ter cromossomos sexuais, mas não de tipos visivelmente distintos.

Padrões de herança ligada ao sexo

Os citogeneticistas dividem os cromossomos X e Y em regiões homólogas e diferenciais. Novamente, vamos usar os humanos como exemplo (Figura 2.17). As regiões diferenciais, que contêm a maioria dos genes, não têm contrapartes no outro cromossomo sexual. Assim, nos homens, os genes nas regiões diferenciais são ditos **hemizigotos** (“metades de zigotos”). A região diferencial do cromossomo X contém muitas centenas de genes; a maioria desses genes não toma parte da função sexual, e eles influenciam uma grande variedade de propriedades humanas. O cromossomo Y contém apenas algumas dúzias de genes. Alguns desses genes têm contrapartes no cromossomo X, mas a maioria não. Esse último tipo está associado à função sexual masculina. Um desses genes, *SRY*, determina a própria masculinidade. Vários outros genes são específicos para a produção de espermatozoides nos indivíduos do sexo masculino.

Em geral, considera-se que os genes nas regiões diferenciais apresentam padrões de herança chamados de **ligada ao sexo**. Os alelos mutantes na região diferencial do cromossomo X apresentam um padrão de herança monogênica chamado de **ligada ao X**. Os alelos mutantes dos poucos genes na região diferencial do cromossomo Y são ditos **ligados ao Y**. Um gene ligado ao sexo pode apresentar proporções fenotípicas diferentes em cada sexo.

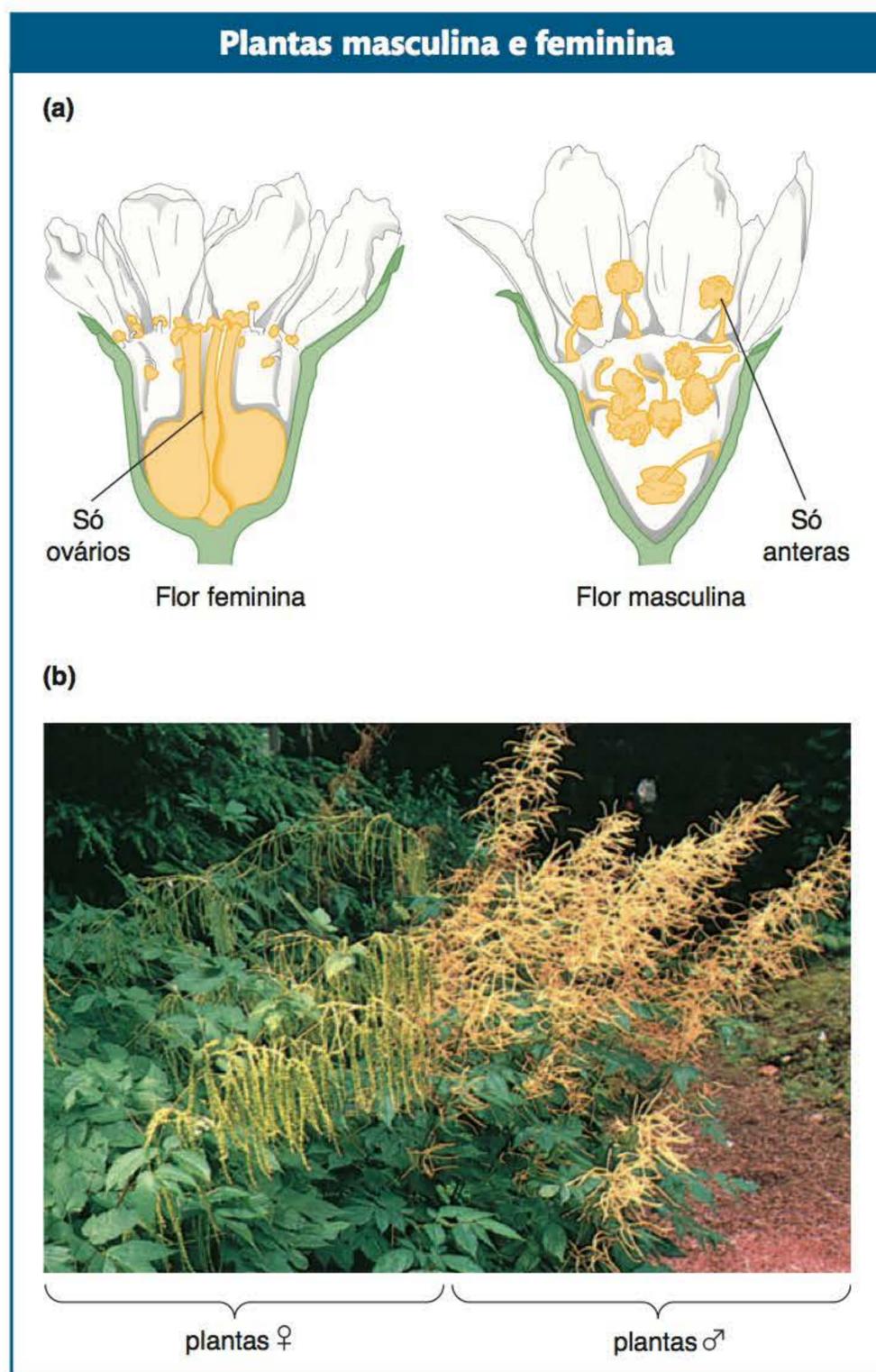


Figura 2.16 Exemplos de duas espécies de plantas dioicas são (a) *Osmaronia dioica* e (b) *Aruncus dioicus*. [(a) Leslie Bohm; (b) Anthony Griffiths.]

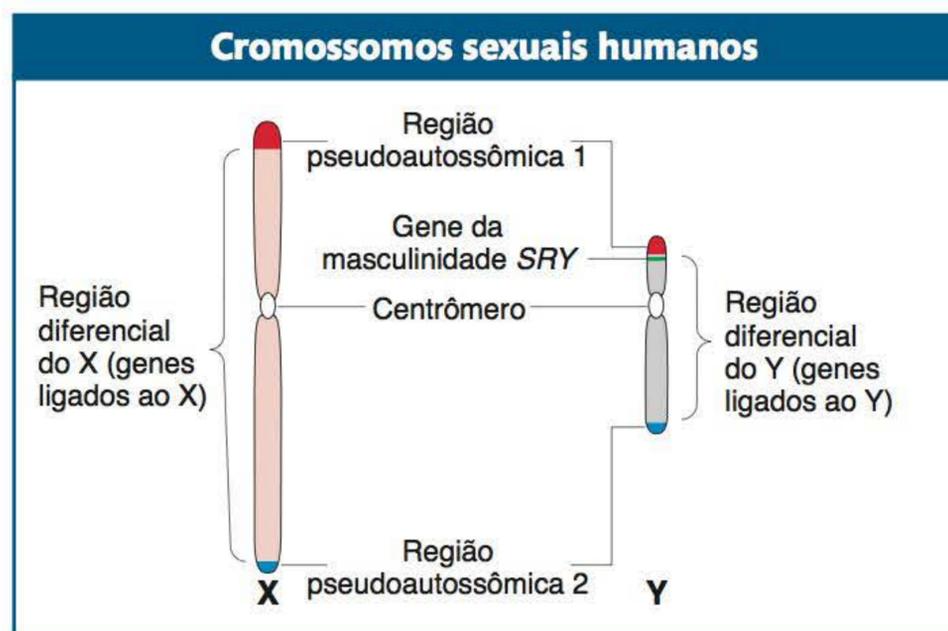


Figura 2.17 Os cromossomos sexuais humanos contêm uma região diferencial e duas regiões de pareamento. As regiões foram localizadas observando-se onde os cromossomos se pareavam na meiose e onde não o faziam.

Quanto a isso, os padrões de herança ligada ao sexo contrastam com os padrões de herança de genes nos autossomos, que são os mesmos em cada sexo. Se a localização genômica de um gene é desconhecida, um padrão de herança ligada ao sexo indica que o gene está em um cromossomo sexual.

Os cromossomos humanos X e Y têm duas regiões homólogas curtas, uma em cada ponta (Figura 2.17). Visto que essas regiões são homólogas, elas são como regiões autossômicas, e, portanto, são chamadas de **regiões pseudoautossômicas 1 e 2**. Uma ou ambas essas regiões pareiam na meiose e sofrem *crossing over* (ver no Capítulo 4 detalhes sobre o *crossing over*). Por essa região, os cromossomos X e Y podem agir como um par e segregam em números iguais de espermatozoides.

Herança ligada ao X

Para nosso primeiro exemplo de ligação ao X, voltaremos à cor de olho em *Drosophila*. A cor de olho do tipo selvagem de *Drosophila* é vermelho-escuro, mas existem linhagens puras de olhos brancos (Figura 2.18). Essa diferença fenotípica é determinada por dois alelos de um gene situado na região diferencial do cromossomo X. O alelo mutante no presente caso é *w* para olhos brancos (a letra minúscula indica que o alelo é recessivo) e o alelo do tipo selvagem correspondente é *w⁺*. Quando os machos de olhos brancos são cruzados com fêmeas de olhos vermelhos,



Figura 2.18 O olho vermelho da mosca é o tipo selvagem, e o olho branco é um mutante. [© Carolina Biological Supply Company, com permissão.]

toda a prole F_1 tem olhos vermelhos, sugerindo que o alelo para olhos brancos é recessivo. O cruzamento desses machos e fêmeas F_1 de olhos vermelhos produz uma proporção F_2 de 3:1 de moscas de olhos vermelhos para moscas de olhos brancos, mas *todas as moscas de olhos brancos são machos*. Esse padrão de herança, que apresenta uma clara diferença entre os sexos, é explicado na Figura 2.19. A base do padrão de herança é que



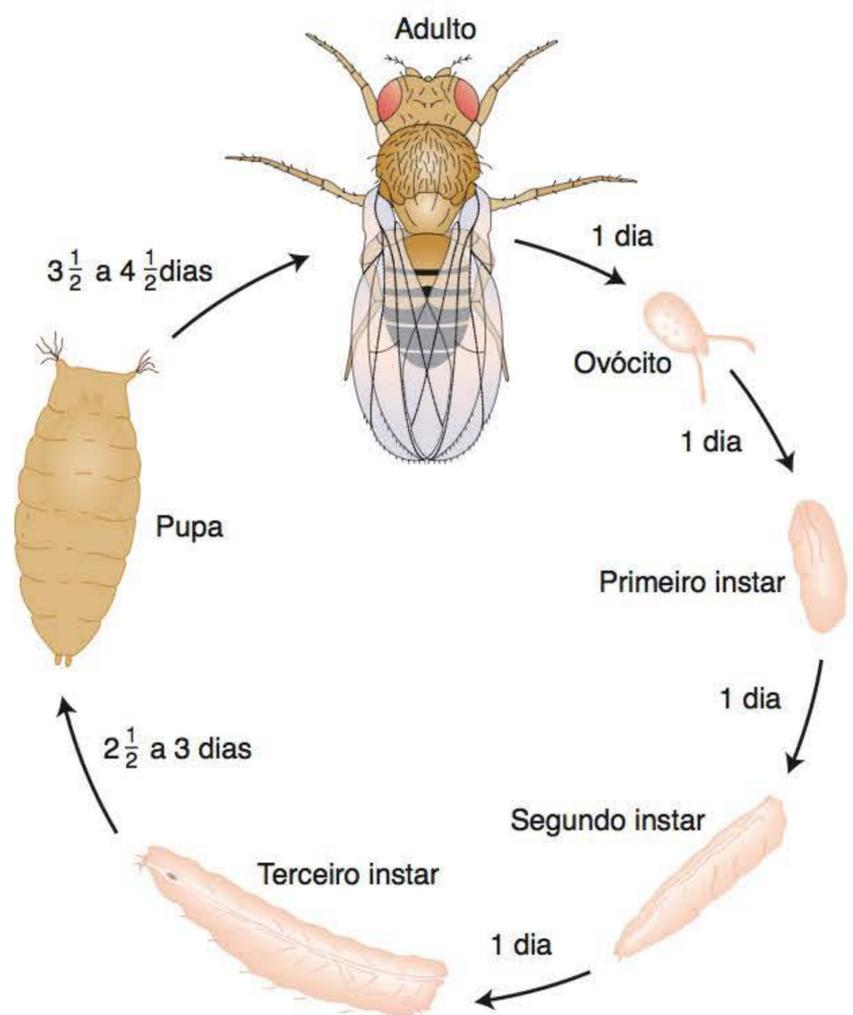
Organismo-modelo *Drosophila*

A *Drosophila melanogaster* foi um dos primeiros organismos-modelo a serem usados em genética. Ela está prontamente disponível em frutos maduros, tem um curto ciclo de vida e é simples de cultivar e cruzar. O sexo é determinado pelos cromossomos sexuais X e Y (XX = fêmea, XY = macho), e machos e fêmeas são facilmente distinguíveis. Os fenótipos mutantes surgem regularmente em populações de laboratório, e sua frequência pode ser aumentada por tratamento com radiação mutagênica ou substâncias químicas. É um organismo diploide, com quatro pares de cromossomos homólogos ($2n = 8$). Nas glândulas salivares de alguns outros tecidos, vários ciclos de replicação de DNA sem divisão cromossômica resultam em “cromossomos gigantes”, cada um com um padrão único de bandeamento que fornece aos geneticistas marcos para o estudo de mapeamento e rearranjos cromossômicos. Existem muitas espécies e raças de *Drosophila*, que têm sido matéria-prima importante para o estudo da evolução.

O tempo voa como uma flecha; as moscas-das-frutas gostam de bananas. (Grouxo Marx)



Drosophila melanogaster, a mosca-da-fruta. [SLP/Photo Researchers.]



Ciclo de vida de *Drosophila melanogaster*.

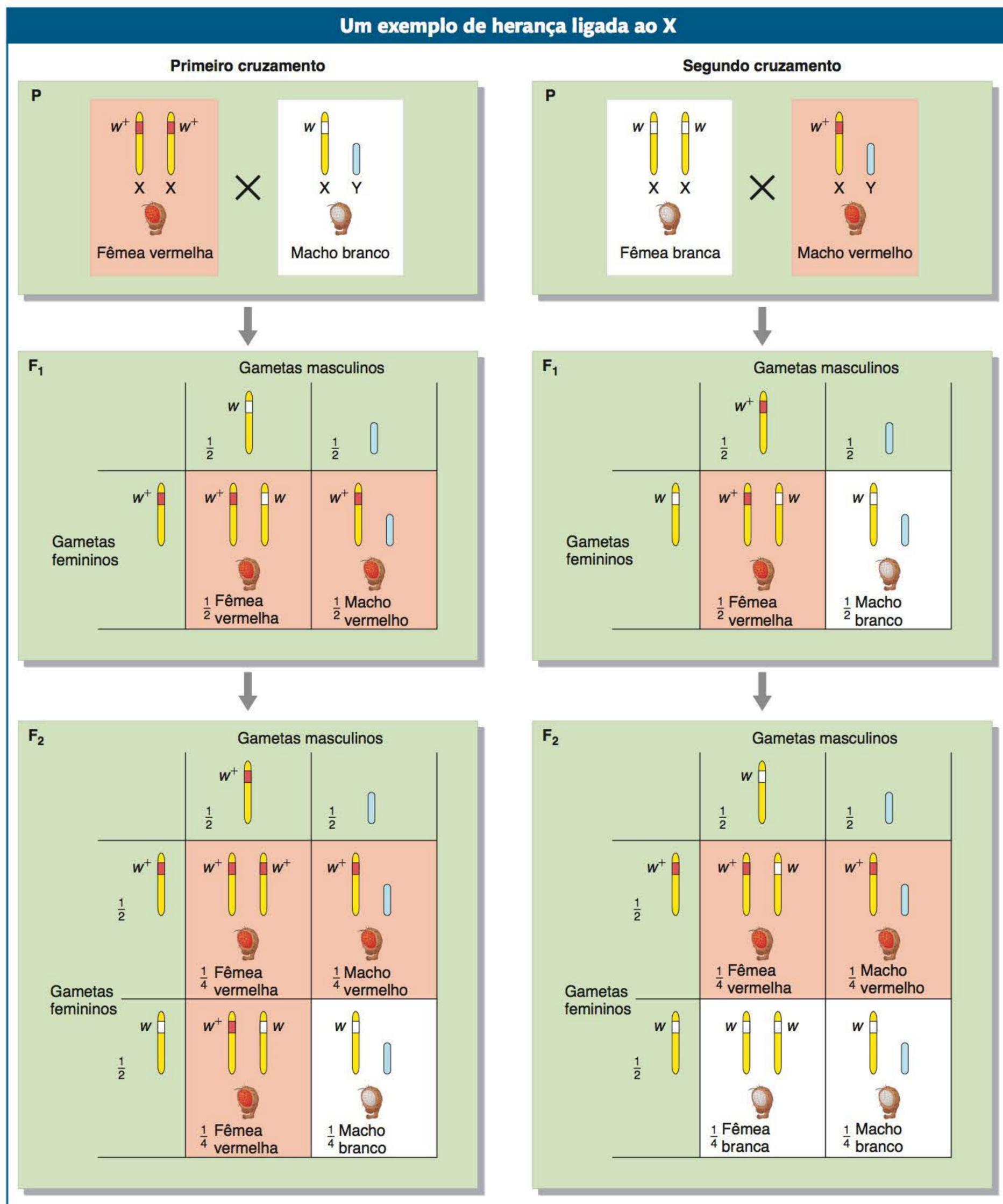


Figura 2.19 Cruzamentos recíprocos entre *Drosophila* de olho vermelho (vermelho) e de olho branco (branco) dão resultados diferentes. Os alelos são ligados ao X, e a herança do cromossomo X explica as proporções fenotípicas observadas, que são diferentes daquelas dos genes autossômicos. (Em *Drosophila* e muitos outros sistemas experimentais, um expoente com sinal + é usado para designar o alelo normal, ou do tipo selvagem. Aqui, w^+ codifica olhos vermelhos e w codifica olhos brancos.)

todas as moscas F_1 recebem um alelo do tipo selvagem de suas mães, mas as fêmeas de F_1 recebem um alelo do tipo selvagem paterno. Assim, todas as fêmeas de F_1 são heterozigotas do tipo selvagem (w^+/w), e os machos de F_1 são hemizigotos do tipo selvagem (w^+). As fêmeas de F_1 transmitem o alelo de olho branco para metade de seus filhos, que o expressam, e para metade de suas filhas, que não o expressam certamente por terem herdado o alelo do tipo selvagem paterno.

O cruzamento recíproco dá um resultado diferente, isto é, o cruzamento entre fêmeas de olhos brancos e machos de olhos vermelhos dá uma F_1 na qual todas as fêmeas são de olhos vermelhos, mas todos os machos são de olhos brancos. Nesse caso, cada fêmea herda o alelo dominante w^+ do cromossomo X paterno, enquanto cada macho herda o alelo recessivo w materno. A F_2 consiste em metade das moscas de olhos vermelhos e metade de olhos brancos de ambos os sexos. Assim, na ligação ao sexo, vemos exemplos não só de proporções diferentes em sexos diferentes, como também de diferenças entre cruzamentos recíprocos.

Observe que a cor de olho em *Drosophila* nada tem a ver com a determinação do sexo e, assim, temos uma ilustração do princípio de que os genes nos cromossomos sexuais não estão necessariamente relacionados com a função sexual. O mesmo é verdadeiro em humanos: na discussão da análise de heredogramas mais adiante neste capítulo, veremos muitos genes ligados ao X, embora poucos possam ser relacionados com a função sexual.

O alelo anormal associado a olho branco em *Drosophila* é recessivo, mas os alelos anormais dos genes no cromossomo X que são dominantes também surgem, como o mutante de *Drosophila* com asa com pelos (Hw). Em tais casos, o alelo do tipo selvagem (Hw^+) é recessivo. Os alelos anormais dominantes apresentam o padrão de herança correspondente ao do alelo do tipo selvagem para olhos vermelhos no exemplo precedente. As proporções obtidas são as mesmas.

Mensagem. A herança ligada ao sexo mostra regularmente proporções fenotípicas diferentes nos dois sexos da prole, bem como proporções diferentes em cruzamentos recíprocos.

Em termos históricos, nas primeiras décadas do século XX, a demonstração por Morgan da herança ligada ao X de *olhos brancos* na *Drosophila* foi uma evidência importante de que os genes estão de fato situados nos cromossomos, porque o padrão de herança foi correlacionado com um par específico de cromossomos. A ideia tornou-se conhecida como a “teoria cromossômica da herança”. Na época, pouco antes se demonstrara que, em muitos organismos, o sexo é determinado por um cromossomo X e um Y, e nos machos esses cromossomos segregam igualmente na meiose para regenerar números iguais de machos e fêmeas na geração seguinte. Morgan reconheceu que a herança dos alelos do gene de cor de olho é exatamente paralela à herança dos cromossomos X na meiose: assim, o gene estava provavelmente no cromossomo X. A herança dos *olhos brancos* foi estendida para as linhagens de *Drosophila* que tinham números anormais de cromossomos sexuais. Com o uso dessa nova situação, foi possível ainda prever os padrões de herança gênica a partir da segregação de cromossomos anormais. O fato de que essas previsões estavam corretas foi um teste convincente da teoria cromossômica.

Outras análises genéticas revelaram que, em galinhas e mariposas, a herança ligada ao sexo podia ser explicada apenas se a fêmea fosse o sexo heterogamético. Nesses organismos, os cromossomos sexuais femininos foram denominados ZW e os masculinos, ZZ.

2.6 Análise de heredogramas humanos

As reproduções humanas, como a dos organismos experimentais, fornecem muitos exemplos de herança monogênica. Entretanto, cruzamentos experimentais controlados não podem ser feitos em humanos e, assim, os geneticistas têm de recorrer aos registros médicos na esperança de que as reproduções informativas que tenham ocorrido (como reproduções mono-híbridas) possam ser usadas para deduzir herança monogênica. Tal levantamento dos registros de reproduções é chamado de **análise de heredogramas**. Um membro de uma família que primeiro chama a atenção de um geneticista denomina-se **propósito**. Em geral, o fenótipo do propósito é excepcional de algum modo. Por exemplo, o propósito pode sofrer de algum tipo de distúrbio clínico. O pesquisador então traça a história do fenótipo por meio da história da família e desenha uma árvore genealógica, ou heredograma, usando os símbolos padrão fornecidos na Figura 2.20.

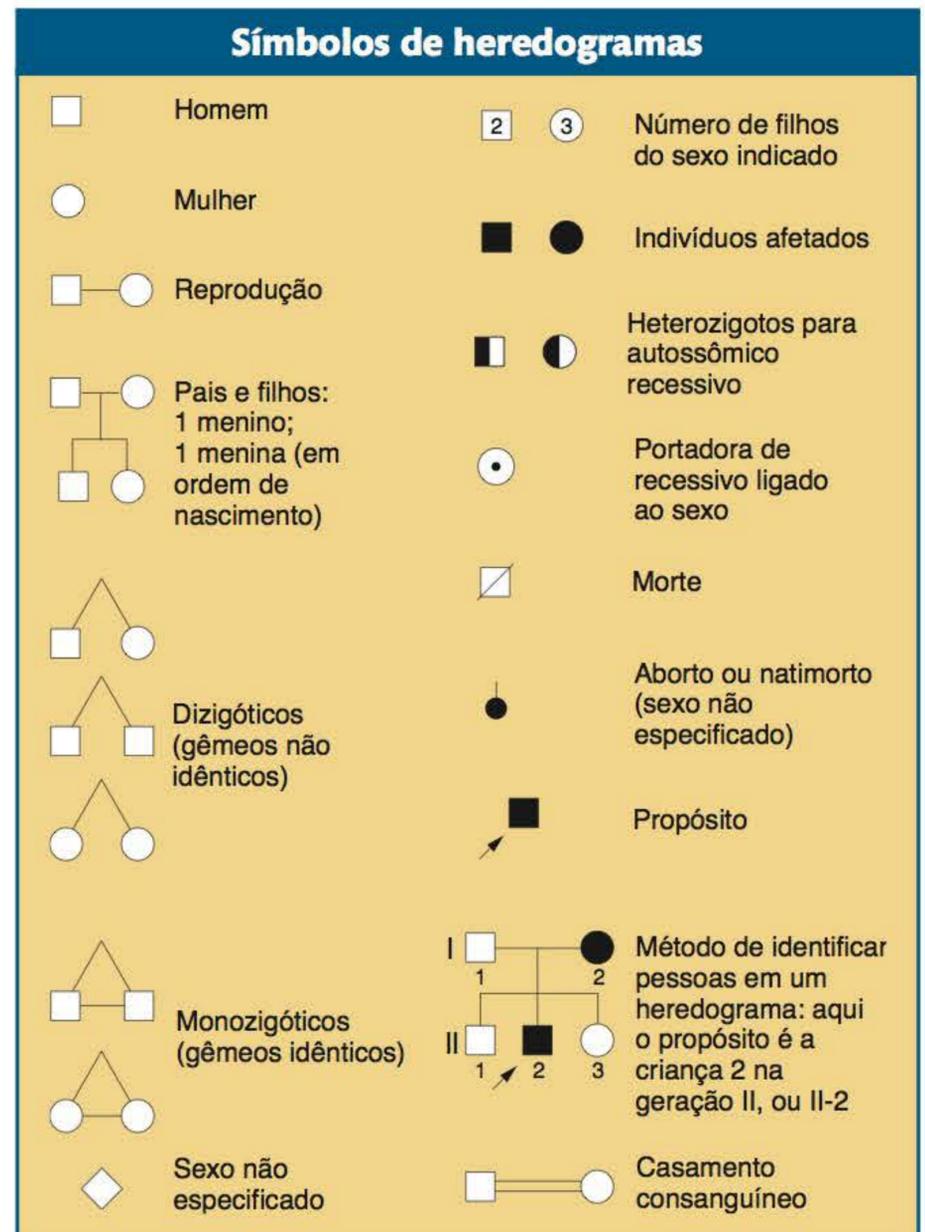


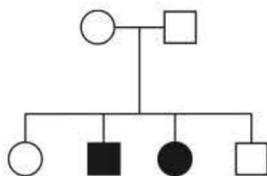
Figura 2.20 Vários símbolos são usados na análise de heredogramas humanos. [De W. F. Bodmer e L. L. Cavalli-Sforza, *Genetics, Evolution, and Man*. Copyright 1976, W. H. Freeman and Company.]

Para se ver a herança monogênica, os padrões no heredograma têm de ser interpretados de acordo com a lei de Mendel da segregação igual, mas os humanos em geral têm poucos filhos e, assim, devido a essa prole pequena, as proporções esperadas de 3:1 e 1:1 não costumam ser vistas, a menos que muitos heredogramas similares sejam combinados. O enfoque à análise de heredogramas também depende do fato de um dos fenótipos contrastantes ser um distúrbio raro ou ambos os fenótipos de um par serem comuns (caso em que são ditos “morfos” de um polimorfismo). A maioria dos heredogramas é feita por motivos médicos, daí o interesse por distúrbios clínicos que são, quase por definição, raros. Nesse caso, temos dois fenótipos: a existência e a ausência do distúrbio. Quatro padrões de herança monogênica são relevantes nos heredogramas. Vejamos, primeiro, os distúrbios recessivos causados por alelos recessivos de genes autossômicos únicos.

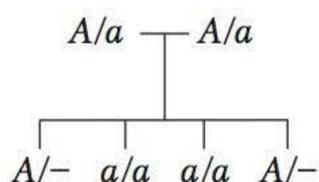
Distúrbios autossômicos recessivos

O fenótipo afetado de um distúrbio autossômico recessivo é herdado como um alelo recessivo. Assim, o fenótipo correspondente não afetado tem de ser herdado como o alelo dominante correspondente. Por exemplo, a doença humana fenilcetonúria, já discutida, é herdada de modo mendeliano simples como um fenótipo recessivo, sendo a PKU determinada pelo alelo p e a condição normal determinada por P . Portanto, os que sofrem dessa doença são de genótipo p/p , e as pessoas que não têm a doença são P/P ou P/p . Observe que a expressão tipo selvagem e seus símbolos alélicos não são usados em genética humana, pois é impossível definir o tipo selvagem.

Que padrões em um heredograma revelariam uma herança autossômica recessiva? Os dois aspectos fundamentais são que (1) em geral, o distúrbio aparece na prole de genitores não afetados e (2) a prole afetada inclui tanto homens quanto mulheres. Quando sabemos que tanto homens quanto mulheres são afetados, podemos deduzir que, mais provavelmente, estamos lidando com uma herança mendeliana simples de um gene em um autossomo, e não de um gene em um cromossomo sexual. O seguinte heredograma típico ilustra o aspecto fundamental de que crianças afetadas nascem de genitores não afetados:



Por esse padrão, podemos deduzir uma reprodução monohíbrida simples, com o alelo recessivo responsável pelo fenótipo excepcional (indicado em preto). Ambos os genitores têm de ser heterozigotos, digamos, A/a ; ambos precisam ter um alelo a , pois cada um contribui com um alelo a para cada criança afetada, e ambos precisam ter um alelo A porque são fenotipicamente normais. Podemos identificar os genótipos das crianças (na ordem mostrada) como $A/-$, a/a , a/a e $A/-$. Assim, o heredograma pode ser reescrito como:



Esse heredograma não sustenta a hipótese de herança recessiva ligada ao X, porque, de acordo com essa hipótese, uma filha afetada teria que ter a mãe heterozigota (possível) e o pai hemizigoto, o que é claramente impossível, porque o pai teria que ter expressado o fenótipo do distúrbio.

Observe que, mesmo com as regras mendelianas em funcionamento, as proporções mendelianas não são necessariamente observadas em famílias isoladas, devido ao pequeno tamanho da amostra, como previsto antes. No exemplo anterior, observamos uma proporção fenotípica de 1:1 na prole de uma reprodução mono-híbrida. Se o casal tivesse, digamos, 20 filhos, a proporção seria algo como 15 filhos não afetados e cinco com PKU (uma proporção de 3:1), mas, em uma pequena amostra de quatro filhos, qualquer proporção é possível, e todas as proporções são comumente encontradas.

Os heredogramas de distúrbios autossômicos recessivos tendem a ser algo simples, com poucos símbolos escuros. Uma condição recessiva apresenta-se em grupos de irmãos afetados, e as pessoas nas gerações anteriores e posteriores tendem a não ser afetadas. Para entender por que isso é assim, é importante ter alguma compreensão da estrutura genética das populações subjacentes a essas condições raras. Por definição, se a condição é rara, a maioria das pessoas não tem o alelo anormal. Além disso, a maioria das pessoas que tem o alelo anormal é heterozigota para ele, não homozigota. O motivo básico de os heterozigotos serem muito mais comuns que os homozigotos recessivos é que, para ser homozigoto recessivo, ambos os genitores têm que ter um alelo a , mas, para ser um heterozigoto, apenas um genitor precisa tê-lo.

O nascimento de uma pessoa afetada geralmente depende da rara união aleatória de genitores heterozigotos não aparentados. Entretanto, a endogamia (reprodução entre parentes) aumenta a chance de que dois heterozigotos se reproduzam. Um exemplo de casamento entre primos é mostrado na Figura 2.21. Os indivíduos III-5 e III-6 são primos em primeiro grau e produzem dois homozigotos para o alelo raro. Pode-se ver, na Figura 2.21, que um ancestral heterozigoto pode produzir muitos descendentes também heterozigotos. Assim, dois primos podem ter o mesmo alelo recessivo herdado de um ancestral comum. Para que duas pessoas *não aparentadas* sejam heterozigotas, teriam que herdar o alelo raro de *ambas* as suas famílias. Assim, a reprodução entre parentes geralmente implica um risco maior de produzir distúrbios recessivos do que as reproduções entre pessoas não aparentadas. Por esse motivo, os casamentos de primos em primeiro grau contribuem com uma grande proporção dos que sofrem de doenças recessivas na população.

Quais são alguns outros exemplos de distúrbios recessivos humanos? A fibrose cística é uma doença herdada de acordo com as regras mendelianas como um fenótipo autossômico recessivo. Sua manifestação mais importante é a secreção de grandes quantidades de muco nos pulmões, resultando em morte por uma combinação de efeitos, mas geralmente precipitada por infecção das vias respiratórias. O muco pode ser deslocado por tapotagem no tórax, e a infecção pulmonar pode ser evitada por antibióticos. Assim, com tratamento, os pacientes com fibrose cística podem viver até a vida adulta. O gene da fibrose cística foi um dos primeiros genes de doença humana a

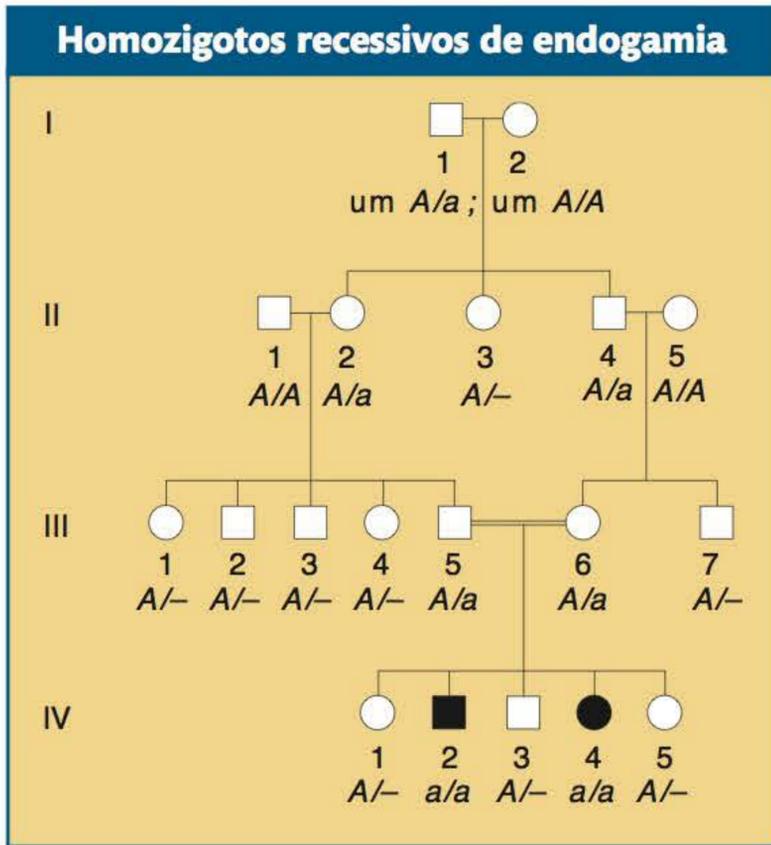


Figura 2.21 Heredograma de um fenótipo recessivo raro determinado por um alelo recessivo *a*. Os símbolos genéticos normalmente não são incluídos nos heredogramas, mas os genótipos são inseridos aqui para referência. Os indivíduos II-1 e II-5 entraram para a família; supõe-se que eles são normais porque a condição hereditária examinada é rara. Observe também que não é possível ter certeza dos genótipos de algumas pessoas com fenótipo normal, os quais são indicados por *A/-*. Os indivíduos III-5 e III-6, que geraram os recessivos na geração IV, são primos em primeiro grau. Ambas herdaram seu alelo recessivo de um avô, seja I-1 ou I-2.

serem isolados no nível do DNA, em 1989. Essa linha de pesquisa revelou por fim que o distúrbio é causado por uma proteína defeituosa que transporta íons cloreto através da membrana celular. A alteração resultante do equilíbrio eletrolítico muda a constituição do muco do pulmão. Essa nova compreensão do funcionamento do gene em pessoas afetadas e não afetadas deu esperanças para um tratamento mais efetivo.

O albinismo humano também é herdado de forma autossômica recessiva padrão. O alelo mutante é de um gene que, normalmente, sintetiza o pigmento melanina marrom ou preto. O padrão de herança desse gene haplossuficiente é mostrado juntamente com o defeito celular na Figura 1.8.

Mensagem. Em heredogramas, um distúrbio autossômico recessivo é revelado pelo surgimento do distúrbio na prole masculina e feminina de genitores não afetados.

Distúrbios autossômicos dominantes

Que padrões de heredograma são esperados de distúrbios autossômicos dominantes? Aqui, o alelo normal é recessivo, e o alelo defeituoso é dominante. É paradoxal que um distúrbio raro possa ser dominante, mas lembre que a dominância e a recessividade são simples propriedades de como os alelos atuam nos heterozigotos e não são definidos com relação ao quanto eles são comuns na população. Um bom exemplo de um fenótipo dominante raro que apresenta herança monogênica é a pseudocondroplasia, um tipo de nanismo (Figura 2.22). Com relação a esse gene, as pessoas com esta-



Figura 2.22 O fenótipo de pseudocondroplasia humana é ilustrado aqui por uma família de cinco irmãs e dois irmãos. O fenótipo é determinado por um alelo dominante, que podemos chamar de *D*, o qual interfere no crescimento dos ossos longos durante o desenvolvimento. Essa foto foi tirada quando a família chegou em Israel após o final da Segunda Guerra Mundial. [UPI/Bettmann News Photos.]

tura normal são genotipicamente d/d , e o fenótipo nanismo em princípio pode ser D/d ou D/D . Entretanto, considera-se que as duas “doses” do alelo D no genótipo D/D produzem um efeito tão grave que esse genótipo é letal. Se essa crença é geralmente verdadeira, todos os indivíduos com nanismo são heterozigotos.

Na análise de heredogramas, os principais indícios para a identificação de distúrbios autossômicos dominantes com herança mendeliana são que o fenótipo tende a aparecer em todas as gerações do heredograma e que os pais e mães afetados transmitem o fenótipo para os filhos e filhas. Novamente, a representação igual de ambos os sexos entre a prole afetada exclui a herança pelos cromossomos sexuais. O fenótipo aparece em cada geração porque, em geral, o alelo anormal levado por uma pessoa deve ter vindo de um genitor na geração anterior. (Alelos anormais também podem surgir *de novo* por mutações. É obrigatório ter em mente essa possibilidade para distúrbios que interferem na reprodução porque, no caso, é improvável que a condição tenha sido herdada de um genitor afetado.) Um heredograma típico de um distúrbio dominante é mostrado na Figura 2.23. Novamente, observe que as proporções mendelianas não são necessariamente observadas nas famílias. Como nos distúrbios recessivos, as pessoas portadoras de uma cópia de um alelo raro A (A/a) são muito mais comuns que os portadores de duas cópias (A/A); logo, a maioria das pessoas afetadas é heterozigota, e praticamente todas as reproduções que geram prole com distúrbios dominantes são $A/a \times a/a$. Portanto, se a prole de tais casamentos for somada, espera-se uma proporção de 1:1 de pessoas não afetadas (a/a) para afetadas (A/a).

A doença de Huntington é exemplo de uma doença herdada como um fenótipo dominante determinado por um único alelo. O fenótipo é de degeneração neural, levando a convulsões e morte prematura. O cantor popular Woody Guthrie sofria de doença de Huntington. A doença é incomum por se manifestar tardiamente; os sintomas geralmente só aparecem depois que a pessoa já teve filhos (Figura 2.24). Quando a doença é diagnosticada em um genitor, sabe-se que cada

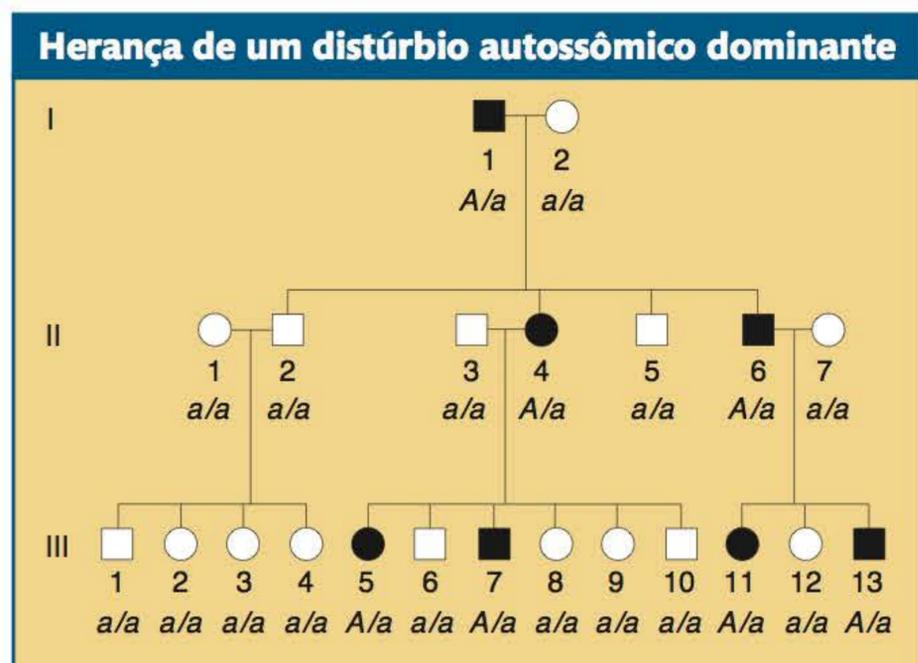


Figura 2.23 Heredograma de um fenótipo dominante determinado por um alelo dominante A . Nesse heredograma, todos os genótipos foram deduzidos.

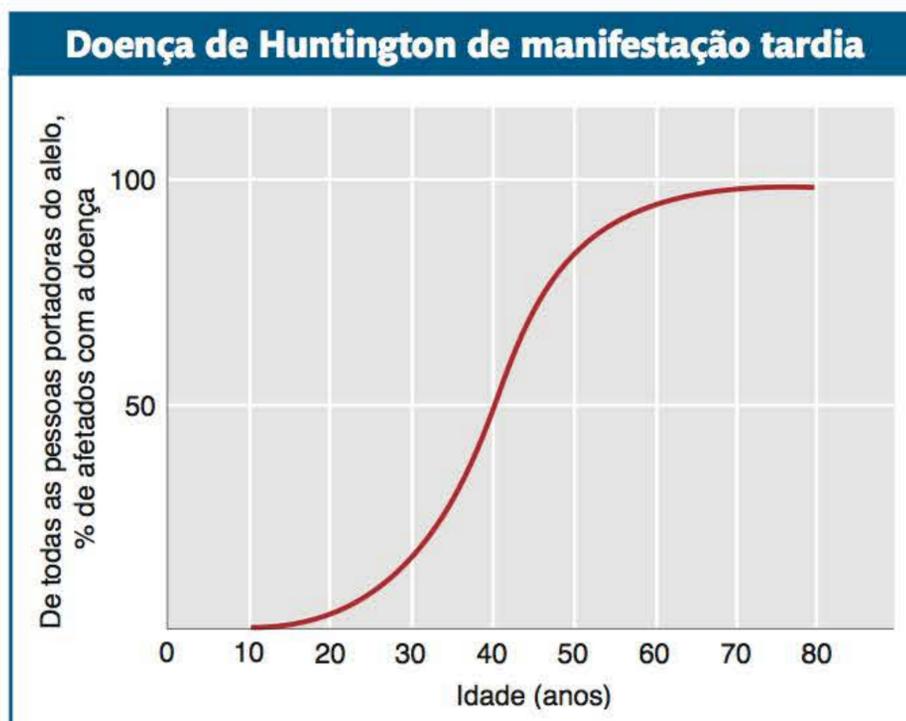


Figura 2.24 O gráfico mostra que as pessoas portadoras do alelo em geral manifestam a doença após a idade fértil.

filho já nascido tem uma chance de 50% de ter herdado o alelo e a doença associada. Esse padrão trágico inspirou um grande esforço para encontrar meios de identificar pessoas que apresentam o alelo anormal antes que manifestem o início da doença. Hoje existem diagnósticos moleculares para identificar pessoas que apresentam o alelo Huntington.

Algumas outras condições dominantes raras são a polidactilia (dedos extras), mostrada na Figura 2.25, e o piebaldismo, mostrado na Figura 2.26.

Mensagem. Os heredogramas de distúrbios mendelianos autossômicos dominantes mostram homens e mulheres afetados em cada geração; também mostram homens e mulheres afetados transmitindo a condição a proporções iguais de seus filhos e filhas.

Polimorfismos autossômicos

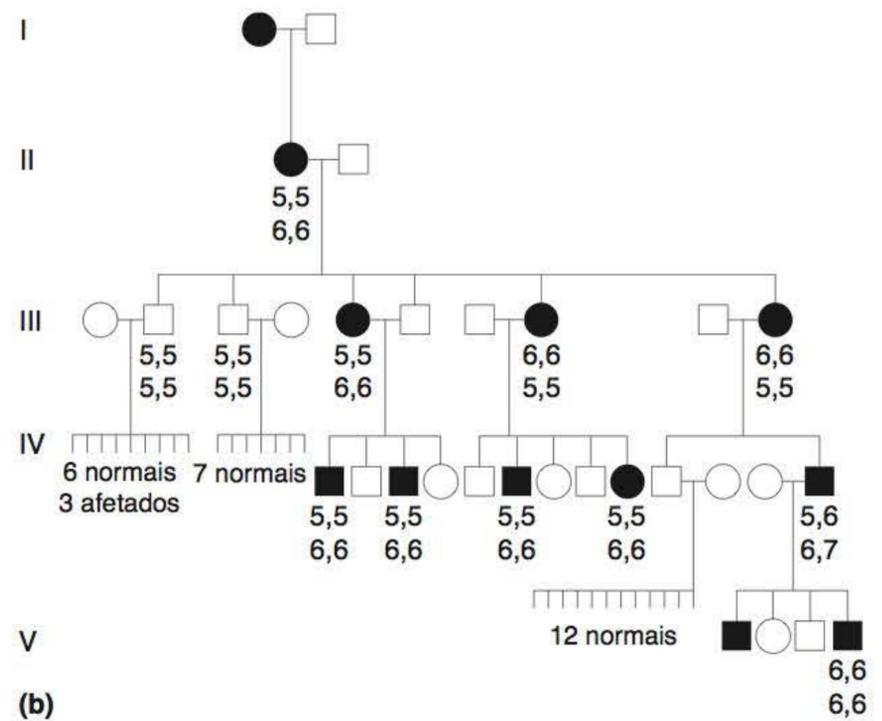
Em populações naturais de organismos, um polimorfismo é a coexistência de dois ou mais fenótipos comuns de uma característica. Os fenótipos alternativos de um **polimorfismo (morfos)** são frequentemente herdados como alelos de um único gene autossômico pelo modo mendeliano padrão. Entre os muitos exemplos humanos, estão os seguintes dimorfismos: olhos azuis *versus* castanhos, cabelo pigmentado *versus* louro, covinhas na bochecha *versus* sua ausência, implantação do cabelo em bico de viúva *versus* sua ausência, lobos da orelha presos *versus* livres. Em cada exemplo, o morfo é determinado pelo alelo dominante escrito primeiro.

A interpretação dos heredogramas para polimorfismos é um pouco diferente daquela de distúrbios raros porque, por definição, os morfos são comuns. Vejamos um heredograma para um interessante caso humano. Um **dimorfismo** é o tipo mais simples de polimorfismo, apenas com dois morfos. A maioria das populações humanas é dimórfica para a habilidade de sentir o gosto da feniltiocarbamida (PTC), isto é, as pes-

Polidactilia



(a)



(b)

Figura 2.25 A polidactilia é um fenótipo raro dominante das mãos e pés humanos. (a) A polidactilia, caracterizada por dedos dos pés e/ou das mãos extras é determinada por um alelo *P*. Os números no heredograma (b) dão o número de dedos das mãos nas linhas superiores e o número de dedos dos pés nas inferiores. (Observe a variação na expressão do alelo *P*.) [(a) Foto de © Biophoto Associates/Science Source.]

soas podem detectá-la como um gosto amargo, ou, para grande surpresa e descrença dos que sentem, não sentir sabor algum. Pelo heredograma na Figura 2.27, podemos ver que dois sensíveis às vezes têm filhos insensíveis, o que torna claro que o alelo que confere a habilidade de sentir o gosto da PTC é dominante, e que o alelo de não sentir é recessivo. Observe, na Figura 2.27, que quase todas as pessoas que entraram para a família têm o alelo recessivo, seja na condição heterozigota ou homozigota. Tal heredograma, portanto, difere dos distúrbios recessivos raros, para os quais a suposição convencional é de que todos os que entram para a família são homozigotos normais. Como ambos os alelos de PTC são comuns, não surpreende que todos menos um membro da família nesse heredograma casaram-se com pessoas com pelo menos uma cópia do alelo recessivo.

O polimorfismo é um fenômeno genético interessante. Os geneticistas de populações ficaram surpresos com tanto polimorfismo que existe nas populações naturais de plantas e animais em geral. Além disso, muito embora a genética de polimorfismos seja direta, existem pouquíssimos polimorfismos para os quais haja explicações satisfatórias para a coexistência dos morfos. Mas o polimorfismo é abundante em todos os níveis da análise genética, mesmo no nível de DNA. De fato, os polimorfismos observados no nível de DNA têm sido valiosos como marcos para ajudar os geneticistas a encontrar seu caminho nos cromossomos de organismos complexos, como será descrito no Capítulo 4. A genética de populações e evolutiva de polimorfismos é considerada nos Capítulos 17 e 19.

Mensagem. As populações de plantas e animais (incluindo humanos) são muito polimórficas. Morfos contrastantes são frequentemente herdados como alelos de um único gene.

Distúrbios recessivos ligados ao X

Veamos os heredogramas de distúrbios causados por alelos recessivos de genes situados no cromossomo X. Tais heredogramas tipicamente mostram as seguintes características:

1. Muito mais homens que mulheres apresentam o fenótipo raro em estudo. O motivo é que uma mulher herda o genótipo apenas se tanto sua mãe *quanto* seu pai tiverem o alelo (p. ex., $X^A X^a \times X^a Y$), enquanto um homem pode herdar o fenótipo *apenas* quando a mãe possui o alelo ($X^A X^a \times X^A Y$). Se o alelo recessivo é muito raro, quase todas as pessoas que apresentam o fenótipo são homens.
2. Ninguém na prole de um homem afetado apresenta o fenótipo, mas todas as suas filhas são “portadoras”, carregando o alelo recessivo escondido na condição de heterozigoto. Na geração seguinte, metade dos filhos dessas filhas portadoras apresenta o fenótipo (Figura 2.28).
3. Nenhum dos filhos de um homem afetado apresenta o fenótipo em estudo, nem transmite a condição para seus descendentes. O motivo subjacente à falta de transmissão de homem para homem é que um filho recebe seu cromossomo Y do pai; logo, ele não pode herdar normalmente o cromossomo X do pai também. Em contrapartida, a transmissão de homem para homem de um distúrbio é um diagnóstico útil para uma condição herdada de maneira autossômica.

Na análise de heredogramas de recessivos raros ligados ao X, uma mulher normal de genótipo desconhecido supostamente é homozigota, a menos que existam evidências contrárias.

Talvez o exemplo mais familiar de herança recessiva ligada ao X seja o daltonismo. As pessoas com essa condição são inca-

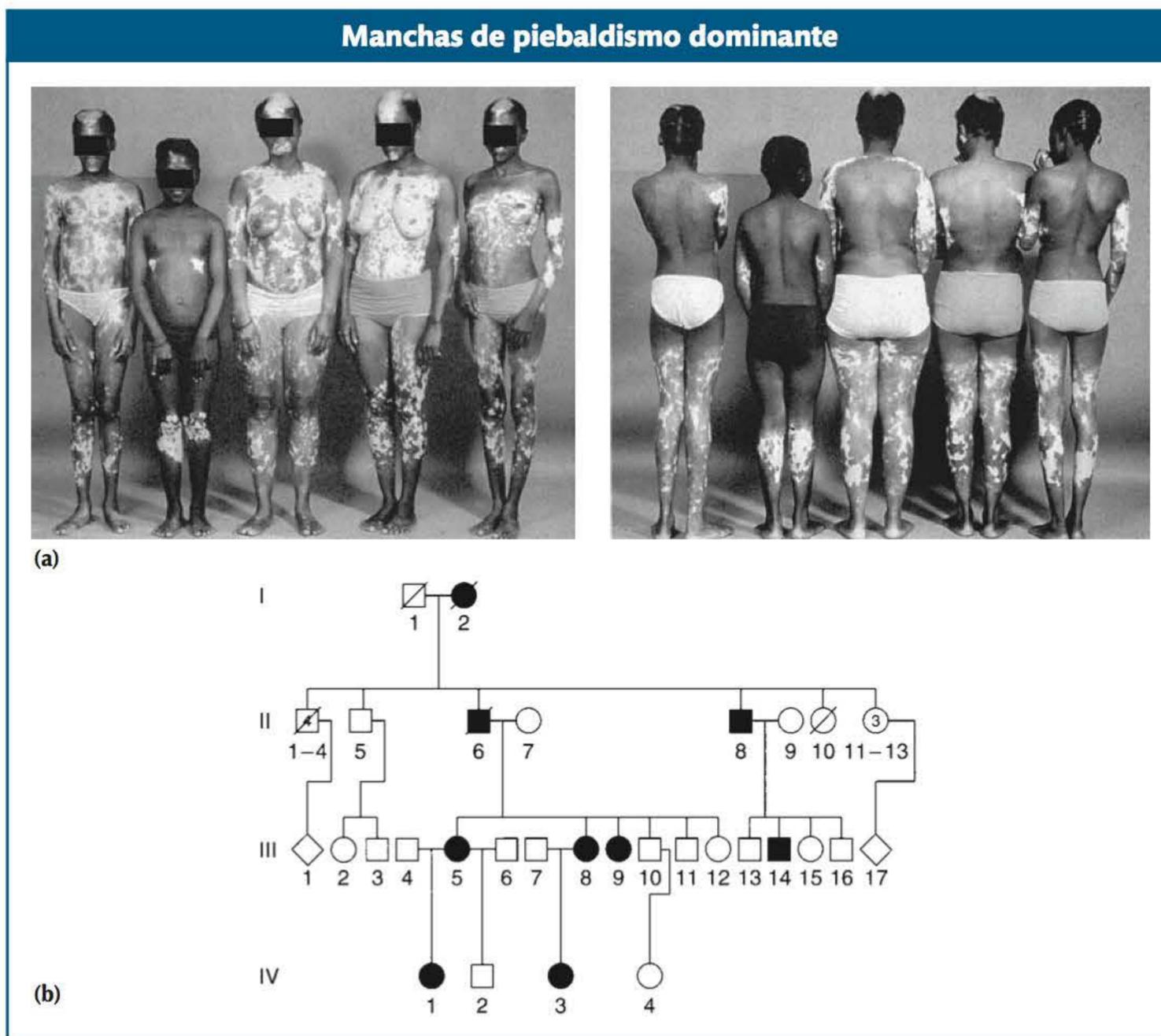


Figura 2.26 As manchas do piebaldismo são um fenótipo humano dominante raro. Embora o fenótipo seja encontrado esporadicamente em todas as raças, os padrões são mais observados nos indivíduos de pele escura. (a) A foto mostra as imagens de frente e de costas dos indivíduos afetados IV-1 IV-3, III-5, III-8 e III-9 do (b) heredograma familiar. Note a variação na expressão do gene de piebaldismo entre os membros da família. Acredita-se que os padrões são causados pelo alelo dominante que interfere na migração de melanócitos (células produtoras de melanina) da superfície dorsal para a ventral durante o desenvolvimento. A testa branca é particularmente característica, sendo geralmente acompanhada por uma mecha branca de cabelo.

O piebaldismo não é uma forma de albinismo; as células nas manchas claras têm o potencial genético de produzir melanina, mas, como não são melanócitos, elas não são programadas para fazê-lo durante o desenvolvimento. No albinismo verdadeiro, as células não têm o potencial de produzir melanina. (O piebaldismo é causado por mutação em *c-kit*, um tipo de gene chamado *proto-oncogene* que será discutido no Capítulo 15.) [(a e b) De I. Winship, K. Young, R. Martell, R. Ramesar, D. Curtis, and P. Beighton. "Piebaldism: An Autonomous Autosomal Dominant Entity". *Clin. Genet.* 39, 1991, 330.]

pazes de distinguir o vermelho do verde. Os genes para visão de cores foram caracterizados em nível molecular. A visão de cores baseia-se em três tipos diferentes de células cones na retina, cada uma sensível aos comprimentos de onda vermelho, verde ou azul. Os determinantes genéticos para as células cones vermelhas e verdes estão no cromossomo X. As pessoas com daltonismo verde-vermelho têm uma mutação em um desses dois genes. Como em qualquer distúrbio recessivo ligado ao X, existem muito mais homens com o fenótipo do que mulheres.

Outro exemplo familiar é a *hemofilia*, a falha na coagulação do sangue. Muitas proteínas atuam em sequência para fazer o sangue coagular. O tipo mais comum de hemofilia é causado pela ausência ou disfunção de uma dessas proteínas de coagulação, o *fator VIII*. Um heredograma bem conhecido de hemofilia é o das famílias reais da Europa (Figura 2.29). O

alelo original da hemofilia no heredograma surgiu espontaneamente como uma mutação nas células reprodutivas de um dos pais da rainha Victoria ou nela própria. Entretanto, alguns propuseram que a origem do alelo foi um amante secreto da mãe de Victoria. Alexis, o filho do último czar da Rússia, herdou o alelo da hemofilia da rainha Victoria, que era avó de sua mãe, Alexandra. Hoje, há tratamento clínico para a hemofilia, mas antes ela era uma condição potencialmente fatal. É interessante observar que o Talmud judaico contém regras sobre as exceções para a circuncisão masculina, mostrando claramente que o modo de transmissão da doença por mulheres portadoras não afetadas era bem compreendido naqueles tempos antigos. Por exemplo, uma exceção era para os filhos de mulheres cujos filhos de irmãs sangravam muito quando submetidos à circuncisão. Assim, o sangramento anormal era

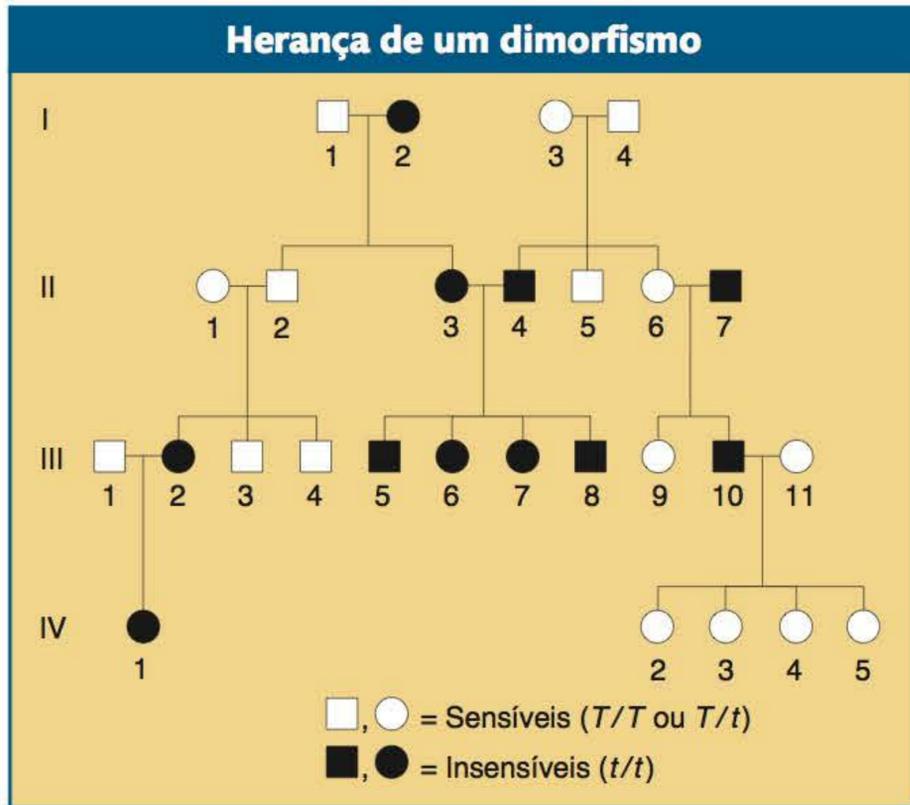


Figura 2.27 Heredograma para a capacidade de sentir o gosto da feniltiocarbamida.

conhecido como transmitido pelas mulheres da família, mas expresso apenas nas crianças do sexo masculino.

A distrofia muscular de Duchenne é uma doença recessiva fatal ligada ao X. O fenótipo é definhamento e atrofia dos músculos. Em geral, o início é antes dos 6 anos de idade, com o confinamento a uma cadeira de rodas até os 12 anos e a morte aos 20. O gene da distrofia muscular de Duchenne codifica a proteína muscular distrofina. Esse conhecimento nos traz a esperança de uma compreensão melhor da fisiologia dessa condição e, finalmente, de uma terapia.

Um raro fenótipo recessivo ligado ao X que é interessante do ponto de vista da diferenciação sexual é uma condição chamada de *síndrome de feminização testicular*, que tem uma frequência de cerca de 1 em 65.000 nascimentos masculinos. As pessoas afetadas por essa síndrome são cromossomicamente homens, tendo 44 autossomos mais um cromossomo X e um Y, mas desenvolvem-se como mulheres (Figura 2.30). Elas têm genitália externa masculina, uma vagina em fundo de saco e ausência de útero. Os testículos são encontrados nos grandes lábios, ou no abdome. Embora muitas dessas pessoas se casem, elas são estéreis. A condição não é revertida por tratamento com o hormônio masculino, sendo por isso às vezes chamada de *síndrome de insensibilidade androgênica*. O motivo da insensibilidade é que a mutação no gene do receptor de androgênio causa disfunção do receptor e, assim, o hormônio masculino não tem efeito nos órgãos-alvo que contribuem para a masculinidade. Em humanos, a feminilidade resulta quando o sistema determinante de masculinidade não é funcional.

Distúrbios dominantes ligados ao X

Os padrões de herança dos distúrbios dominantes ligados ao X têm as seguintes características nos heredogramas (Figura 2.31):

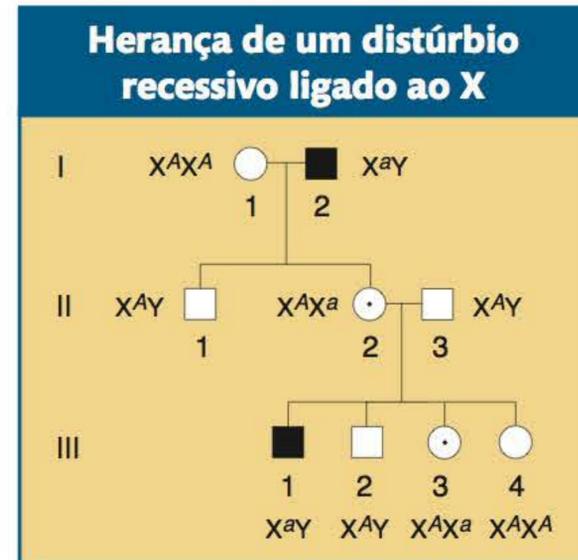


Figura 2.28 Como em geral é o caso, a expressão de alelos recessivos ligados ao X ocorre apenas nos homens. Esses alelos não são expressos pelas filhas na geração seguinte, para serem novamente expressos nos filhos. Observe que III-3 e III-4 não podem ser distinguidos fenotipicamente.

1. Os homens afetados transmitem a condição para todas as filhas, mas não para os filhos.
2. As mulheres heterozigotas afetadas casadas com homens não afetados transmitem a condição para metade de seus filhos e filhas.

Esse modo de herança não é comum. Um exemplo é a hipofosfatemia, um tipo de raquitismo resistente à vitamina D. Algumas formas de hipertricose (excesso de pelos no corpo e na face) apresentam herança dominante ligada ao X.

Herança ligada ao Y

Apenas os homens herdam genes na região diferencial do cromossomo humano Y, e são os pais que transmitem os genes para seus filhos. O gene que tem um papel primário na masculinização é o **gene SRY**, às vezes chamado de *fator determinante testicular*. A análise genômica confirmou isso, e o gene SRY localiza-se na região diferencial do cromossomo Y. Assim, a masculinização é ligada ao Y e apresenta o padrão esperado de transmissão exclusivamente de homem para homem. Demonstrou-se que alguns casos de esterilidade masculina são causados por deleções de regiões do cromossomo Y contendo genes que promovem a espermatogênese. A esterilidade masculina não é hereditária, mas, curiosamente, os pais desses homens têm cromossomos Y normais, mostrando que as deleções são novas.

Não existem casos convincentes de variantes fenotípicas não sexuais associadas ao cromossomo Y. Os pelos nas bordas das orelhas (Figura 2.32) foram propostos como uma possibilidade, embora discutível. O fenótipo é extremamente raro nas populações da maioria dos países, porém é mais comum nas populações da Índia. Em algumas famílias, demonstrou-se que os pelos nas bordas das orelhas foram transmitidos exclusivamente pelo genitor paterno para os filhos.

Mensagem. Os padrões de herança com representação desigual de fenótipos em homens e mulheres permitem localizar os genes envolvidos em um dos cromossomos sexuais.

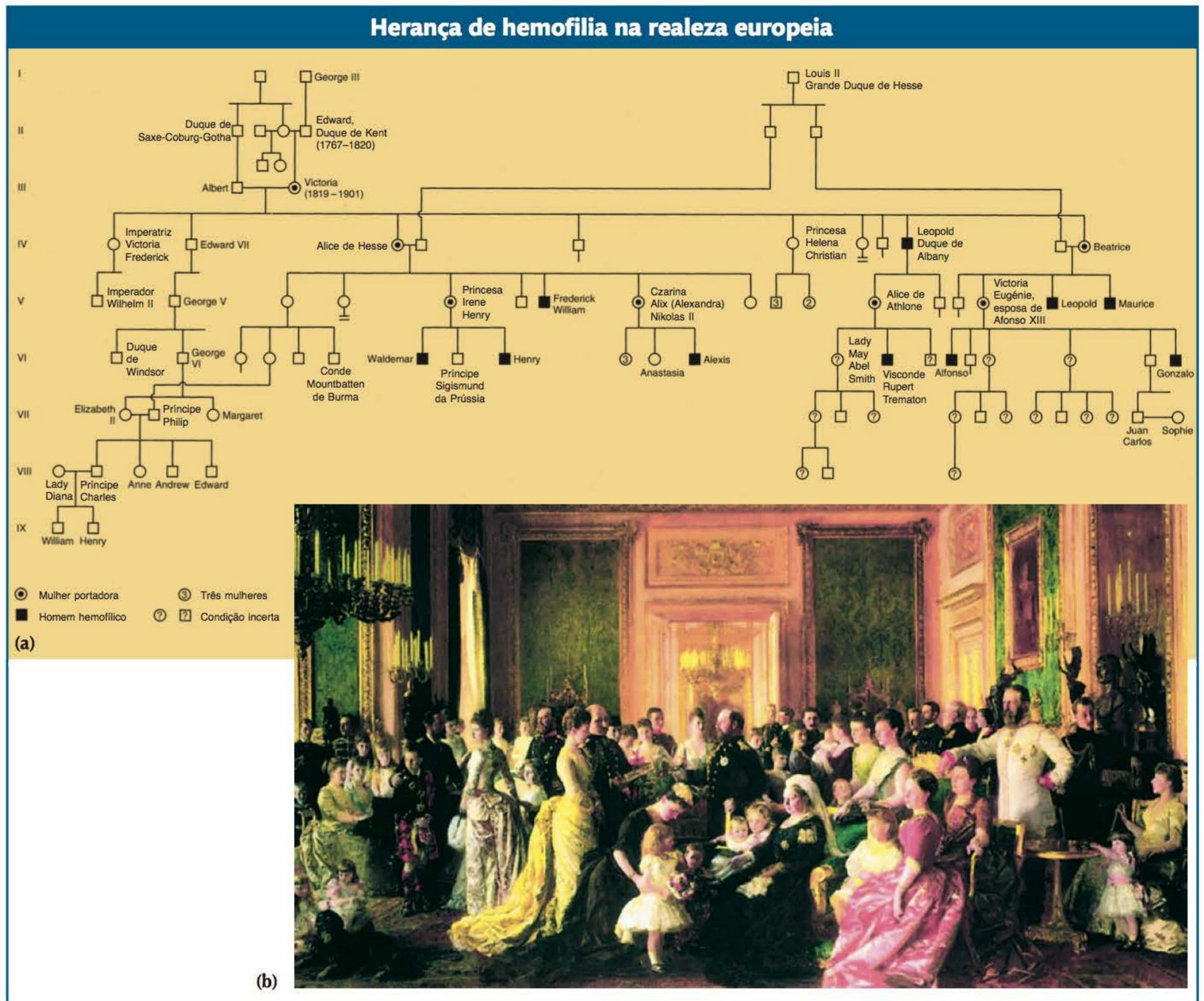
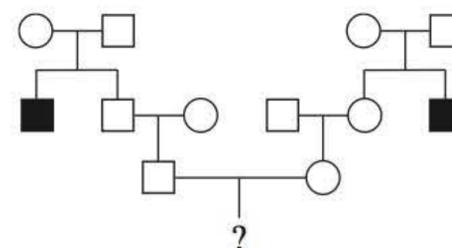


Figura 2.29 Um heredograma para a condição recessiva ligada ao X da hemofilia nas famílias reais da Europa. Um alelo recessivo causador da hemofilia (falha na coagulação do sangue) surgiu nas células reprodutivas da rainha Victoria ou de um de seus genitores por mutação. Esse alelo espalhou-se por outras famílias reais por meio de casamentos. (a) Esse heredograma parcial mostra homens afetados e mulheres portadoras (heterozigotas). A maioria dos que entraram para as famílias foi omitida do heredograma por simplificação. Você consegue deduzir a probabilidade de a atual família real ter o alelo recessivo? (b) Uma pintura mostrando a rainha Victoria e seus vários descendentes. [(a) De C. Stern, *Principles of Human Genetics*, 3rd ed. Copyright 1973, W. H. Freeman and Company. (b) Royal Collection, St. James's Palace. Copyright Her Majesty Queen Elizabeth II.]

Cálculo de riscos na análise de heredogramas

Quando se sabe que um distúrbio com herança monogênica bem documentada existe em uma família, o conhecimento dos padrões de transmissão pode ser usado para calcular a probabilidade de pais terem um filho com o distúrbio. Por exemplo, consideremos um caso no qual marido e esposa recém-casados descobrem que cada um tem um tio com doença de Tay-Sachs, uma grave doença autossômica recessiva causada por mau funcionamento da enzima hexosaminidase A. O defeito leva ao acúmulo de depósitos de gangliosídeos nas células nervosas, causando paralisia seguida de morte precoce. O heredograma é o seguinte:



A probabilidade de o primeiro filho do casal ter Tay-Sachs pode ser calculada do seguinte modo. Como nenhum dos pais tem a doença, cada um só pode ser um homocigoto normal ou um heterocigoto. Se ambos forem heterocigotos, eles têm uma chance de passar o alelo recessivo para a criança, que então teria a doença de Tay-Sachs. Assim,

Fenótipo de feminização testicular

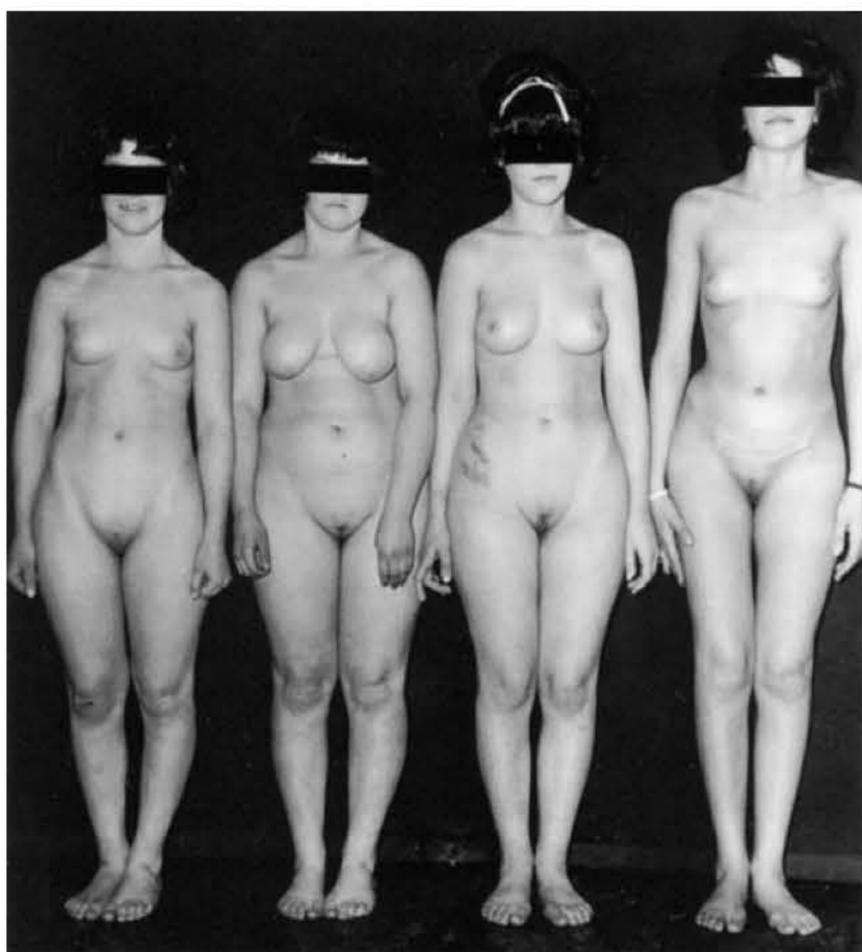


Figura 2.30 As quatro irmãs nessa foto têm a síndrome de feminização testicular (insensibilidade congênita a andrógenos). Todas as quatro têm 44 autossomos mais um cromossomo X e um Y, mas herdaram um alelo recessivo ligado ao X que confere insensibilidade aos androgênios (hormônios masculinos). Uma de suas irmãs (não mostrada), que era geneticamente XX, era portadora e teve um filho que também tinha feminização testicular. [Leonard Pinsky, McGill University.]

Orelhas com pelos: um fenótipo proposto como ligado ao Y



Figura 2.32 Foi sugerido que pelos nas bordas das orelhas são causados por um alelo de um gene ligado ao Y. [De C. Stern, W. R. Centerwall e S. S. Sarkar, American Journal of Human Genetics 16, 1964, 467. Com permissão de Grune & Stratton, Inc.]

Herança de um distúrbio dominante ligado ao X

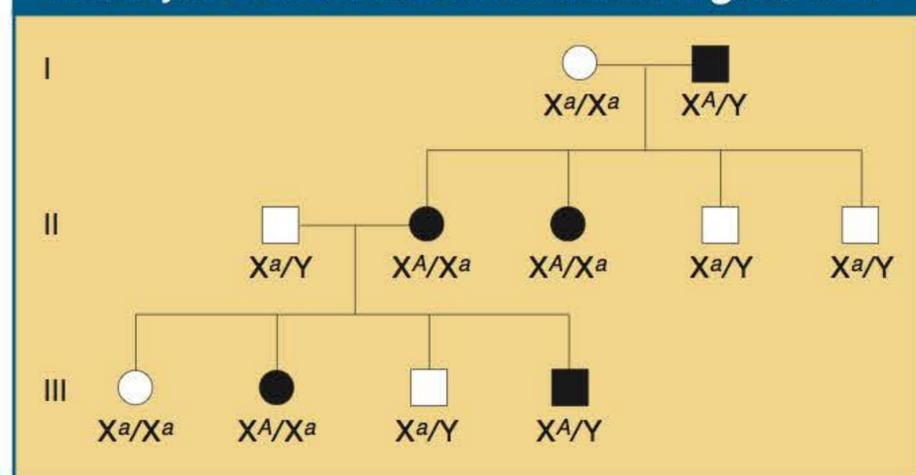


Figura 2.31 Todas as filhas de um homem com um fenótipo dominante ligado ao X apresentarão o fenótipo. As mulheres heterozigotas para um alelo dominante ligado ao X transmitirão a condição para metade de seus filhos e filhas.

precisamos calcular a probabilidade de ambos serem heterozigotos, e, então, a probabilidade de transmitirem o alelo deletério para a criança.

1. Os avós do marido têm de ser ambos heterozigotos (T/t), pois tiveram uma criança t/t (o tio). Portanto, efetivamente constituem uma reprodução mono-híbrida. O pai do mari-

do poderia ser T/T ou T/t , mas sabemos que as probabilidades relativas desses genótipos têm de ser de $1/4$ e $1/2$, respectivamente (a proporção esperada em uma reprodução mono-híbrida é $1/4 T/T$, $1/2 T/t$ e $1/4 t/t$). Portanto, há uma probabilidade de $2/3$ de que o pai seja heterozigoto (dois terços é a proporção de prole não afetada de heterozigotos: $1/2$ dividida por $3/4$).

2. Supõe-se que a mãe do marido seja T/T , pois ela entrou para a família e os alelos da doença são em geral raros. Assim, se o pai é T/t , então a reprodução com a mãe era $T/t \times T/T$ e as proporções esperadas na prole (que inclui o marido) são $\frac{1}{2} T/T$ e $\frac{1}{2} T/t$.

3. A probabilidade geral de o marido ser um heterozigoto tem de ser calculada com o uso de uma regra estatística chamada **regra do produto**, que diz que

A probabilidade de dois eventos independentes ocorrerem é o produto de suas probabilidades individuais.

Como as transmissões gênicas em gerações diferentes são eventos independentes, podemos calcular a probabilidade de o marido ser um heterozigoto vezes a probabilidade de seu pai ter um filho heterozigoto, que é de $2/3 \times 1/2 = 1/3$.

4. Do mesmo modo, a probabilidade de a esposa ser heterozigota também é de $1/3$.

5. Se ambos forem heterozigotos (T/t), sua reprodução seria mono-híbrida padrão e, assim, a probabilidade de terem um filho t/t é de $1/4$.

6. No geral, a probabilidade de o casal ter um filho afetado é idêntica à de ambos serem heterozigotos e, então, ambos transmitirem o alelo recessivo para um filho. Novamente, esses eventos são independentes e, assim, podemos calcular a probabilidade geral como $1/3 \times 1/3 \times 1/4 = 1/36$. Em outras palavras, há uma chance de 1 em 36 de eles terem um filho com doença de Tay-Sachs.

Em algumas comunidades judaicas, o alelo Tay-Sachs não é tão raro quanto na população em geral. Em tais casos, não se pode pressupor que as pessoas não afetadas que se casam em famílias com história de Tay-Sachs sejam T/T . Se a fre-

quência de heterozigotos T/t na comunidade for conhecida, essa frequência pode ser introduzida no cálculo da regra do produto. Já existem testes de diagnóstico molecular para os

alelos de Tay-Sachs, e o uso cuidadoso desses testes reduziu acentuadamente a frequência da doença em algumas comunidades.

Resumo

Na divisão das células somáticas, o genoma é transmitido por mitose, uma divisão nuclear. Nesse processo, cada cromossomo replica-se em um par de cromátides e as cromátides são separadas para produzir duas células-filhas idênticas. (A mitose pode ocorrer em células diploides ou haploides.) Na meiose, que ocorre no ciclo sexual nos meiócitos, cada homólogo replica-se para formar uma díade de cromátides; então, as díades ficam pareadas, formando uma tétrade, que sofre segregação em cada uma das duas divisões celulares, resultando em quatro células haploides, ou gametas. A meiose só pode ocorrer em uma célula diploide, e organismos haploides unem-se para formar um meiócito diploide.

Um modo fácil de lembrar os principais eventos da meiose, usando os dedos para representar os cromossomos, é mostrado na Figura 2.33.

A dissecação genética de uma propriedade biológica começa com uma coleção de mutantes. Cada mutante tem de ser testado para se verificar se ele é herdado como uma alteração em um único gene. O procedimento seguido mantém-se essencialmente inalterado desde a época de Mendel, que fez a análise prototípica desse tipo. A análise baseia-se em observar proporções fenotípicas específicas na prole de cruzamentos controlados. Em um caso típico, um cruzamento de $A/A \times a/a$ produz uma F_1 que é toda A/a . Quando a F_1 é autofecundada ou entrecruzada, uma proporção genotípica de $\frac{1}{4}A/A : \frac{1}{2}A/a : \frac{1}{4}a/a$ é produzida na F_2 . (Em nível fenotípico, essa proporção é de $\frac{3}{4}A/- : \frac{1}{4}a/a$.) Os três genótipos monogênicos são: homozigoto dominante, heterozigoto (monohíbrido) e homozigoto recessivo. Se um indivíduo A/a for cruzado com um a/a (um cruzamento-teste), é produzida uma proporção de 1:1 na prole. As proporções de 1:1, 3:1 e 1:2:1 vêm do princípio de segregação igual, pelo qual os produtos haploides da meiose de A/a serão $\frac{1}{2}A$ e $\frac{1}{2}a$. A base celular da segregação igual de alelos é a segregação de cromossomos homólogos na meiose. Fungos haploides podem ser usados para mostrar segregação igual no nível de uma única meiose (uma proporção de 1:1 em um asco).

A base molecular da produção de cromátide na meiose é a replicação do DNA. A segregação na meiose pode ser observada diretamente, em nível molecular (DNA), se forem usadas sondas adequadas para detectar os morfos de um dimorfismo molecular. A força molecular da segregação é a despolimerização e o subsequente encurtamento de microtúbulos que estão ligados aos centrômeros. As mutações recessivas geralmente ocorrem nos genes haplossuficientes, enquanto as mutações dominantes em geral são devidas à haploinsuficiência gênica.

Em muitos organismos, o sexo é determinado cromossomicamente, e, na maioria das vezes, XX é fêmea e XY é macho.

Os principais eventos da mitose e da meiose

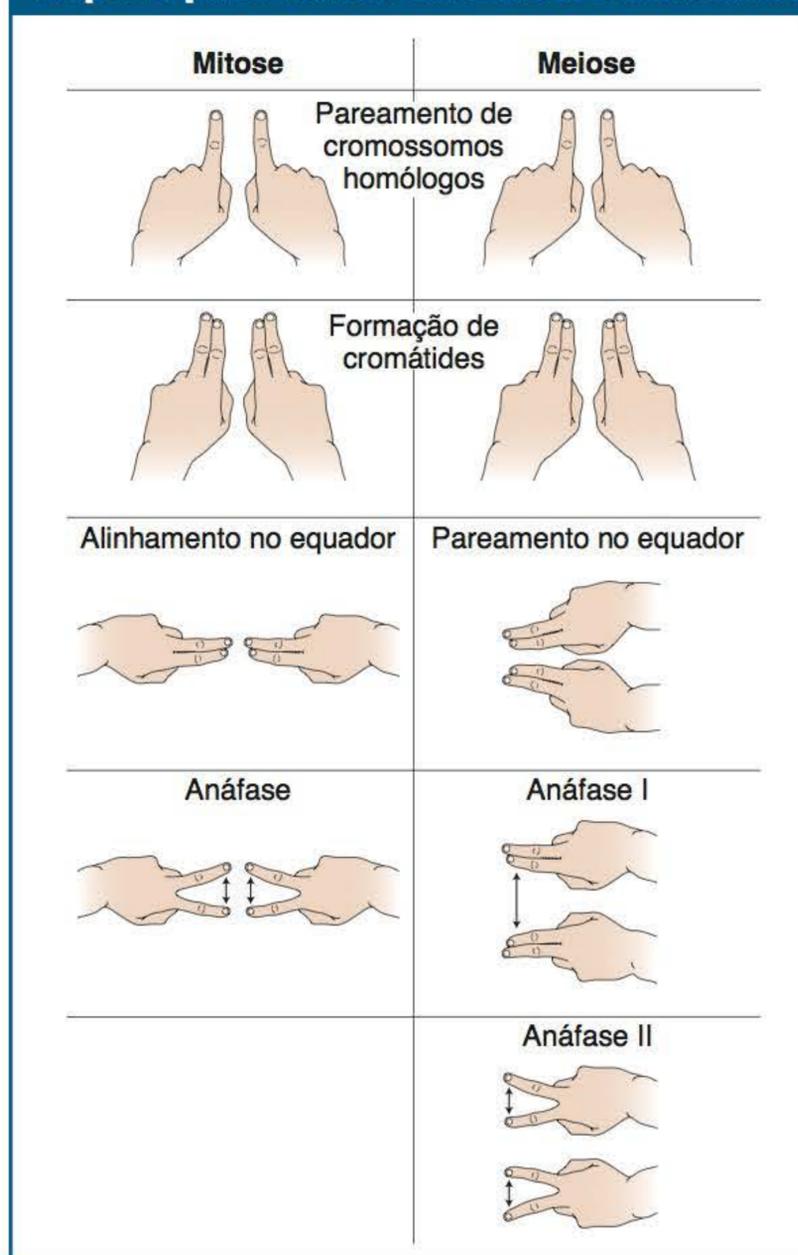


Figura 2.33 Uso dos dedos para lembrar os principais eventos da mitose e da meiose.

Os genes no cromossomo X (genes ligados ao X) não têm contrapartes no cromossomo Y e apresentam um padrão de herança monogênica que difere nos dois sexos, geralmente resultando em proporções diferentes de prole masculina e feminina.

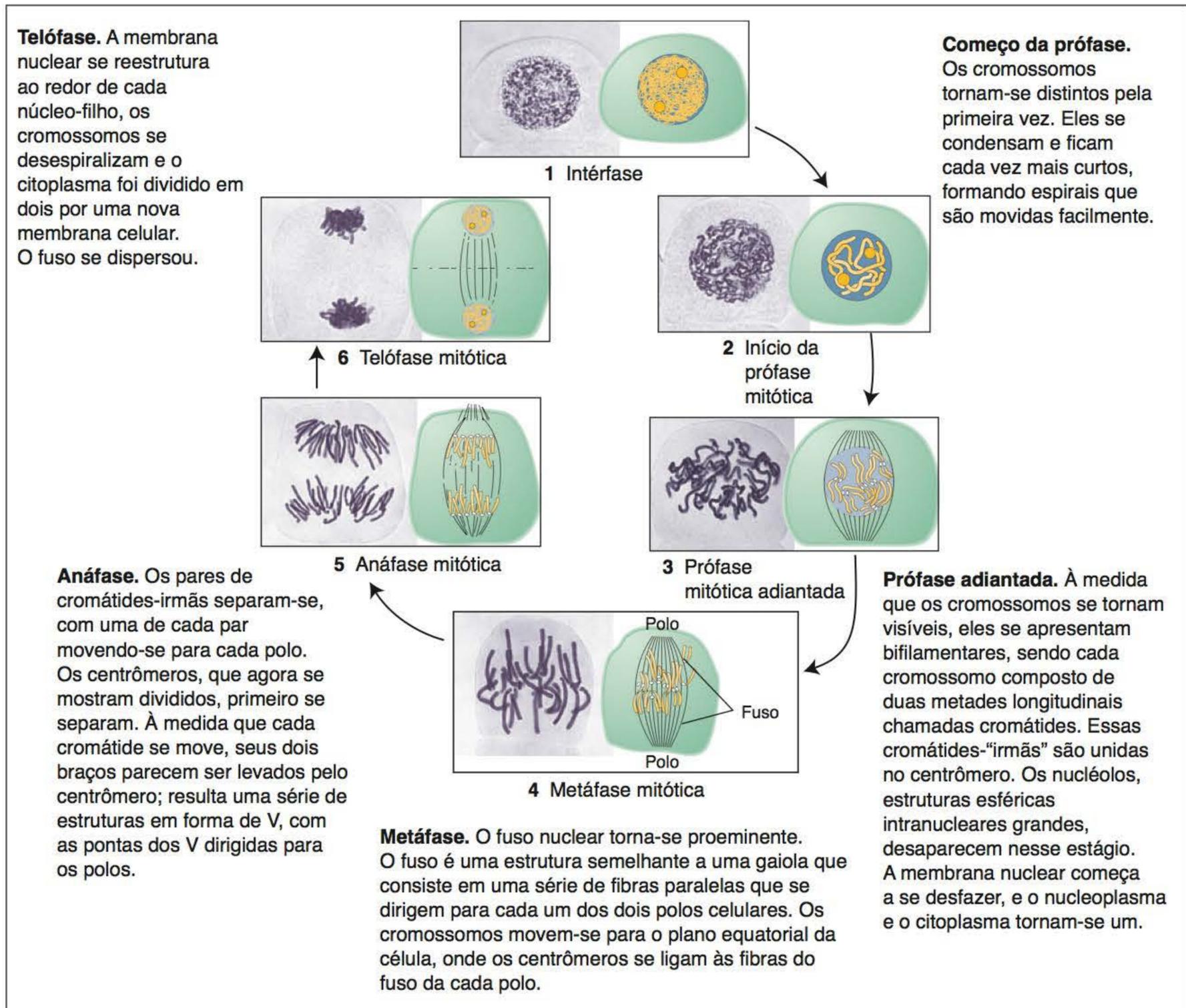
A segregação monogênica mendeliana é útil na identificação de alelos mutantes subjacentes a muitos distúrbios humanos. A análise de heredogramas pode revelar distúrbios autossômicos ou ligados ao X dos tipos dominante e recessivo. A lógica da genética mendeliana tem de ser usada com cautela, levando em conta que o tamanho da prole humana é pequeno e as proporções fenotípicas não são necessariamente típicas das esperadas de tamanhos maiores de amostras. Se houver um distúrbio monogênico conhecido em um heredograma, pode-se usar a lógica mendeliana para prever a probabilidade de os filhos herdarem a doença.

Apêndice 2.1 Estágios da mitose

Em geral, a mitose ocupa apenas uma pequena proporção do ciclo celular, cerca de 5 a 10% dele. O restante do tempo é intérfase, composta pelos estágios G1, S e G2. A replicação do DNA ocorre durante a fase S, embora o DNA duplicado não seja visível até mais tarde na mitose. Os cromossomos não podem ser vistos durante a intérfase (veja adiante), principal-

mente porque estão em um estado estendido e entrelaçados como um maço de estames.

As fotografias a seguir mostram os estágios da mitose nos núcleos de células da ponta da raiz do lírio-real, *Lilium regale*. Em cada estágio, há uma fotografia à esquerda e um desenho interpretativo à direita.

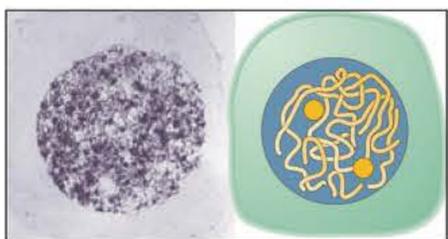


As fotos mostram a mitose nos núcleos das células da ponta da raiz de *Lilium regale*. [De J. McLeish e B. Snode, *Looking at Chromosomes*. Copyright 1958, St. Martin's, Macmillan.]

Apêndice 2.2 Estágios da meiose

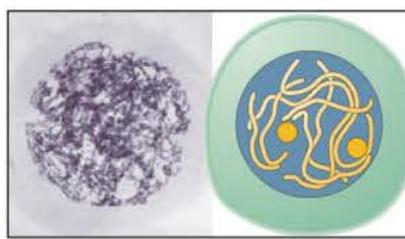
A meiose consiste em duas divisões nucleares, distinguidas como meiose I e meiose II, que ocorrem em divisões celulares consecutivas. Cada divisão meiótica é dividida formalmente em prófase, metáfase, anáfase e telófase. Desses estágios, o mais complexo e longo é a prófase I, dividida em cinco estágios.

As fotografias a seguir mostram os estágios da meiose nos núcleos de células da ponta da raiz do lírio-real, *Lilium regale*. Em cada estágio, há uma fotografia à esquerda e um desenho interpretativo à direita.



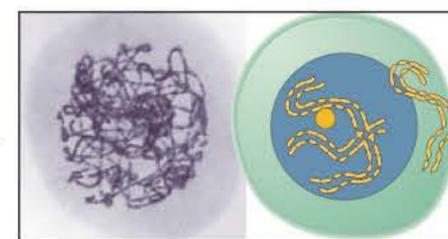
1 Leptóteno

Prófase I. Leptóteno. Os cromossomos tornam-se visíveis como filamentos finos e longos. Os cromossomos continuam a se contrair no leptóteno e durante toda a prófase.



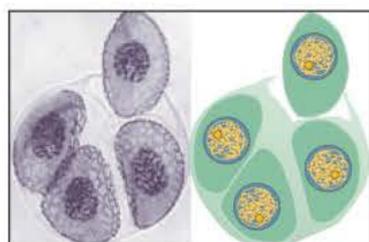
2 Zigóteno

Prófase I. Zigóteno. Os filamentos formam pares a medida que cada cromossomo progressivamente se alinha (sinapse) ao longo do comprimento de seu homólogo.



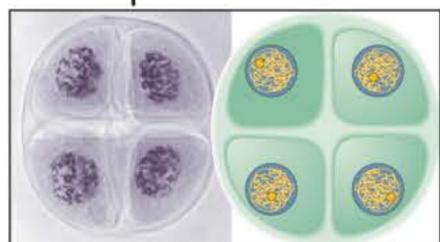
3 Paquíteno

Prófase I. Paquíteno. Os cromossomos são espessos e em sinapse. Assim, o número de pares de cromossomos homólogos no núcleo é igual ao número n .



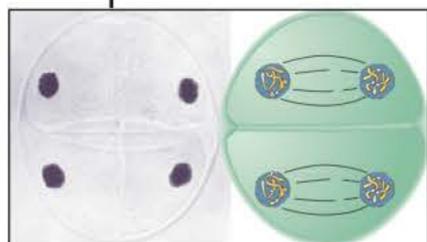
16 Grãos de pólen jovens

A tétrade e os grãos de pólen jovens. Nas anteras de uma flor, os quatro produtos da meiose desenvolvem-se em grãos de pólen. Em outros organismos, a diferenciação produz outros tipos de estruturas a partir dos produtos de meiose, tais como espermatozoides em animais.



15 A tétrade

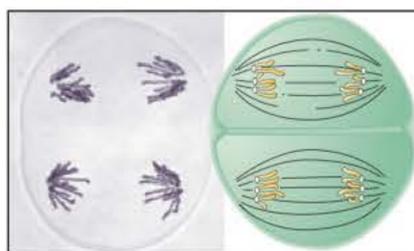
As células dividem-se



14 Telófase II

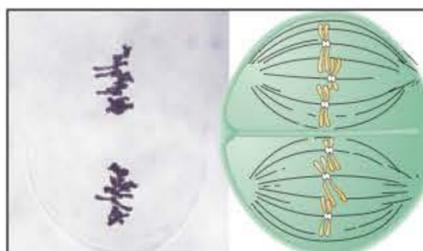
Telófase II. Os núcleos reconstituem-se ao redor dos cromossomos nos polos.

Anáfase II. Os centrômeros dividem-se, e as cromátides-irmãs são levadas para polos opostos pelas fibras do fuso.



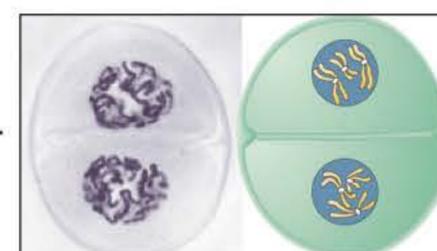
13 Anáfase II

Metáfase II. Os pares de cromátides-irmãs arrumam-se no plano equatorial. Aqui, as cromátides amíde parcialmente uma da outra, em vez de ficarem bem juntas como na mitose.



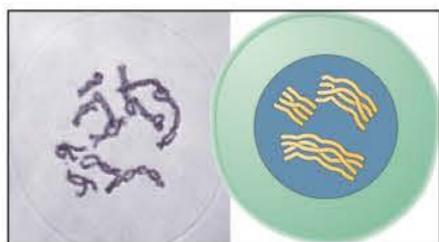
12 Metáfase II

Prófase II. O número haploide de pares de cromátides-irmãs agora está presente no estado contraído.



11 Prófase II

As fotos mostram meiose e a formação de pólen em *Lilium regale*. Nota: para simplificação, os vários quiasmas são desenhados apenas entre duas cromátides; de fato, as quatro cromátides podem participar. [De J. McLeish and B. Snoad, *Looking at Chromosomes*. Copyright 1958, St. Martin's, Macmillan.]



4 Diplóteno

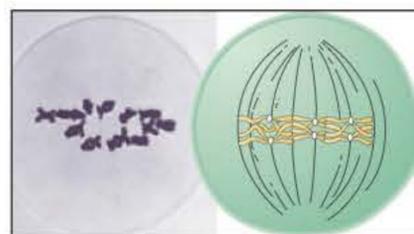
Prófase I. Diplóteno. Embora o DNA já tenha se replicado durante a fase S pré-meiótica, esse fato manifesta-se apenas no diplóteno quando cada cromossomo é visto como um par de cromátides-irmãs. A estrutura em sinapse agora consiste em um feixe de quatro cromossomos homólogos. Os homólogos pareados se separam discretamente e uma estrutura em forma de cruz, chamada quiasma, aparece entre as cromátides não irmãs.



5 Diacinese

Prófase I. Diacinese. Esse estágio difere apenas um pouco do diplóteno, exceto pela maior contração cromossômica. Ao final da diacinese, o longo cromossomo filamentososo da intérfase foi substituído por unidades compactas que são mais móveis.

Metáfase I. A membrana nuclear já desapareceu, e cada par de homólogos fica em uma posição no plano equatorial. Nesse estágio da meiose, os centrômeros não se dividem. Essa falta de divisão é uma importante diferença da mitose. Os dois centrômeros de um par de cromossomos homólogos ligam-se às fibras do fuso de polos opostos.



6 Metáfase I



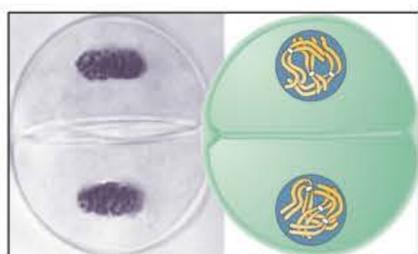
7 Início de anáfase I



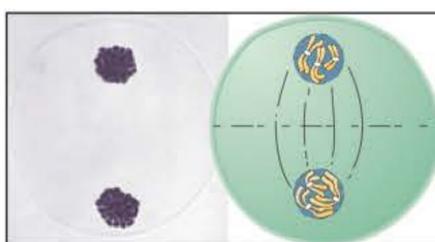
8 Anáfase I avançada

Anáfase I. Os membros de cada par de homólogos movem-se para polos opostos.

Telófase I e intérfase. Os cromossomos alongam-se e tornam-se difusos. A membrana nuclear se reconstitui, e a célula divide-se. Após a telófase I, há uma intérfase, chamada intercinese. Em muitos organismos, esses estágios não existem ou são de curta duração. Em qualquer caso, não há síntese de DNA nessa época, e o estado genético dos cromossomos não muda



10 Intérfase



9 Telófase I

As células dividem-se

Termos-chave

alelo (p. 29)	gene SRY (p. 53)	morfo (p. 50)
alelo nulo (p. 40)	genética direta (p. 42)	mutação (p. 35)
análise de heredogramas (p. 47)	genética reversa (p. 42)	mutação vazante (p. 40)
asco (p. 33)	genótipo (p. 30)	mutante (p. 26)
autofecundação (p. 27)	geração parental (P) (p. 28)	número haploide (p. 58)
bivalente (p. 31)	haploinsuficiente (p. 41)	polimorfismo (p. 50)
característica (p. 27)	haplossuficiente (p. 41)	primeira geração filial (F_1) (p. 28)
caráter (p. 27)	hemizigoto (p. 44)	produto da meiose (p. 32)
cromátide (p. 31)	heterozigoto (p. 29)	propósito (p. 47)
cromossomo sexual (p. 43)	homozigoto (p. 29)	propriedade (p. 27)
cromossomo X (p. 43)	homozigoto dominante (p. 30)	recessivo (p. 29)
cromossomo Y (p. 43)	homozigoto recessivo (p. 30)	regiões pseudoautossômicas 1 e 2 (p. 45)
cruzamento (p. 26)	lei da segregação igual (primeira lei de Mendel) (p. 29)	regra do produto (p. 55)
cruzamento mono-híbrido (p. 30)	ligação ao sexo (p. 44)	segunda geração filial (F_2) (p. 28)
cruzamento-teste (p. 43)	ligação ao X (p. 44)	sexo heterogamético (p. 43)
descoberta do gene (p. 25)	ligação ao Y (p. 44)	sexo homogamético (p. 43)
díade (p. 31)	linhagem pura (p. 27)	testador (p. 43)
dimorfismo (p. 50)	marcadores moleculares (p. 39)	tétrade (p. 31)
dissecção genética (p. 26)	meiócito (p. 31)	tipo selvagem (p. 26)
dominante (p. 29)	meiose (p. 31)	zigoto (p. 29)
espécie dioica (p. 44)	mitose (p. 31)	
fenótipo (p. 27)	mono-híbrido (p. 30)	
gene (p. 28)		

Problemas resolvidos

Esta seção em cada capítulo contém alguns problemas resolvidos que mostram como abordar os conjuntos de problemas seguintes. O objetivo dos conjuntos de problemas é desafiar sua compreensão dos princípios genéticos aprendidos no capítulo. O melhor modo de demonstrar a compreensão de um assunto é ser capaz de usar esse conhecimento em uma situação real ou simulada. Esteja ciente de que não há um modo similar a uma máquina para resolver esses problemas. Os três recursos principais à sua disposição são os princípios genéticos aprendidos, a lógica e o princípio da tentativa e erro.

Um aviso geral antes de começar. Primeiro, é absolutamente essencial ler e compreender todo o problema. A maioria dos problemas usa dados obtidos de pesquisas que alguém fez: questione por que a pesquisa foi feita e qual era a provável meta. Descubra exatamente que fatos foram fornecidos, que suposições foram feitas, que indícios são dados no problema e que deduções podem ser feitas a partir da informação disponível. Segundo, seja metódico(a). Ficar olhando para o problema raramente ajuda. Refaça a informação no problema do seu próprio modo, de preferência usando uma representação diagramática ou um esquema para ajudá-lo(a) a pensar sobre o problema. Boa sorte!

Problema resolvido 1. Foram feitos cruzamentos entre duas linhagens puras de coelhos que chamaremos de A e B. Um

macho da linhagem A foi cruzado com uma fêmea da linhagem B, e os coelhos da F_1 foram subsequentemente inter-cruzados para produzir uma F_2 . Três quartos dos animais da F_2 apresentaram gordura subcutânea branca, e um quarto, gordura subcutânea amarela. Depois, a F_1 foi examinada e apresentava gordura branca. Vários anos depois, foi feita uma tentativa de repetir o experimento usando o mesmo macho da linhagem A e a mesma fêmea da linhagem B. Dessa vez, a F_1 e toda a F_2 (22 animais) tinham gordura branca. A única diferença entre o experimento original e o repetido que parecia relevante foi que, no original, todos os animais eram alimentados com vegetais frescos, enquanto, na repetição, eram alimentados com ração comercial. Forneça uma explicação para a diferença e um teste para sua hipótese.

Solução

Da primeira vez que o experimento foi feito, os criadores estavam perfeitamente certos em propor que um par de alelos determina a gordura corpórea branca *versus* amarela porque os dados claramente lembravam os resultados de Mendel em ervilhas. Branco tem de ser dominante e, assim, podemos representar o alelo branco como W e o alelo amarelo como w . Os resultados podem, então, ser expressos do seguinte modo:

P	$W/W \times w/w$
F ₁	W/w
F ₂	$\frac{1}{4} W/W$
	$\frac{1}{2} W/w$
	$\frac{1}{4} w/w$

Sem dúvida, se os coelhos parentais tivessem sido sacrificados, seria possível prever que um genitor (não podemos dizer qual) tinha gordura branca e o outro, amarela. Felizmente, os coelhos não foram sacrificados, e os mesmos animais foram novamente cruzados, o que levou a um resultado diferente muito interessante. Em geral, em ciência, uma observação inesperada pode levar a um novo princípio, e, em vez de passar para outra coisa, é útil tentar explicar a inconsistência. Por que a proporção 3:1 desapareceu? Aqui vão algumas explicações possíveis.

Primeiro, talvez os genótipos dos animais parentais tenham mudado. Esse tipo de mudança espontânea afetando todo o animal, ou pelo menos suas gônadas, é muito improvável, porque mesmo a experiência comum nos diz que os organismos tendem a ficar estáveis em seu tipo.

Segundo, na repetição, a amostra de 22 animais da F₂ não contém gordura amarela apenas por acaso (“azar”). Essa explicação, novamente, parece improvável, pois a amostra é bem grande, mas é uma possibilidade.

Uma terceira explicação refere-se ao princípio de que os genes não atuam no vácuo; eles dependem do ambiente para seus efeitos. Assim, a fórmula “genótipo + ambiente = fenótipo” é mnemonicamente útil. Um corolário dessa fórmula é que os genes podem atuar diferentemente em ambientes diferentes; assim,

$$\begin{aligned} \text{genótipo 1} + \text{ambiente 1} &= \text{fenótipo 1} \\ &e \\ \text{genótipo 1} + \text{ambiente 2} &= \text{fenótipo 2} \end{aligned}$$

No problema em questão, as dietas diferentes constituíram ambientes diferentes, de modo que uma possível explicação dos resultados é que o alelo recessivo w produz gordura amarela só quando a dieta contém vegetais frescos. Essa explicação é passível de ser testada. Um modo de testá-la é repetir o experimento e usar vegetais como alimento, mas os genitores podem estar mortos nessa época. Um modo mais convincente é cruzar vários dos coelhos F₂ de gordura branca do segundo experimento. De acordo com a interpretação original, alguns deles devem ser heterozigotos e, se sua prole for criada com vegetais, deve aparecer a gordura amarela em proporções mendelianas. Por exemplo, se um cruzamento é W/w e w/w , a prole seria $\frac{1}{2}$ de gordura branca e $\frac{1}{2}$ de gordura amarela.

Se não ocorrer esse desfecho e não aparecer prole com gordura amarela em nenhum dos cruzamentos, seríamos forçados a voltar à primeira ou à segunda explicação. A segunda explicação pode ser testada usando-se números maiores e, se essa explicação não funcionar, ficaremos com a primeira explicação, que é difícil de testar diretamente.

Como você deve ter suspeitado, na realidade a dieta é que é a responsável. Os detalhes específicos ilustram os efeitos

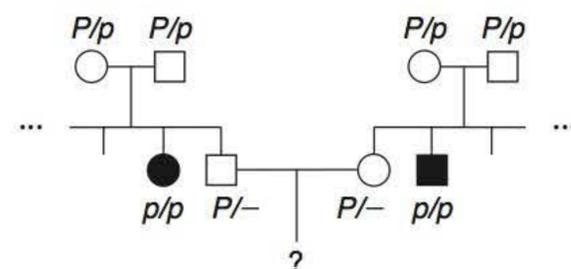
ambientais muito bem. Os vegetais frescos contêm substâncias amarelas chamadas xantofilas, e o alelo dominante W dá aos coelhos a capacidade de degradar essas substâncias para uma forma incolor (“branca”). Entretanto, os animais w/w não têm essa capacidade, e as xantofilas depositam-se na gordura, tornando-a amarela. Quando não foram ingeridas xantofilas, tanto os animais $W/-$ como w/w acabaram tendo gordura branca.

Problema resolvido 2. A fenilcetonúria é uma doença hereditária humana que resulta da incapacidade do corpo de processar a substância fenilalanina, contida nas proteínas que ingerimos. A PKU manifesta-se nos primeiros meses de vida e, se não tratada, em geral leva a retardamento mental. A PKU é causada por um alelo recessivo com herança mendeliana simples.

Um casal pretende ter um filho, mas procura um consultor genético porque o homem tem uma irmã com PKU e a mulher tem um irmão com PKU. Não existem outros casos conhecidos em suas famílias. Eles pedem ao consultor genético que determine a probabilidade de que seu primeiro filho tenha PKU. Qual é essa probabilidade?

Solução

O que podemos deduzir? Chamemos o alelo causador do fenótipo PKU de p e o respectivo alelo normal de P ; então, a irmã e o irmão do homem e da mulher, respectivamente, têm de ser p/p . Para produzir essas pessoas afetadas, todos os quatro avós devem ter sido heterozigotos normais. O heredograma pode ser resumido assim:



Uma vez feitas essas deduções, o problema é reduzido a uma aplicação da regra do produto. O único modo pelo qual o homem e a mulher podem ter um filho PKU é se ambos forem heterozigotos (é óbvio que eles mesmos não têm a doença). Ambas as reproduções dos avós são mono-híbridas mendelianas simples, e espera-se que produzam uma prole nas seguintes proporções:

$$\left. \begin{aligned} \frac{1}{4} P/P \\ \frac{1}{2} P/p \end{aligned} \right\} \text{Normal } \left(\frac{3}{4}\right)$$

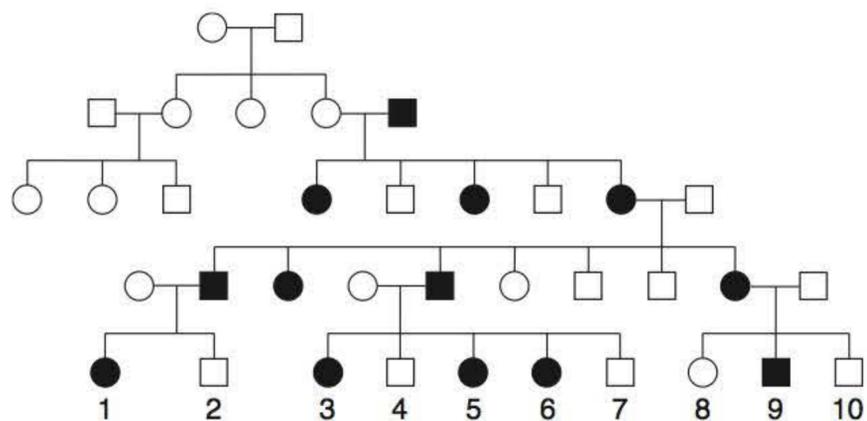
$$\frac{1}{4} p/p \quad \text{PKU} \left(\frac{1}{4}\right)$$

Sabemos que o homem e a mulher são normais, portanto a probabilidade de cada um ser heterozigoto é de $2/3$ porque, dentro da classe $P/-$, $2/3$ são P/p e $1/3$ é P/P .

A probabilidade de tanto o homem quanto a mulher serem heterozigotos é de $2/3 \times 2/3 = 4/9$. Se ambos forem hetero-

zigotos, então um quarto de seus filhos teria PKU e, assim, a probabilidade de que seu primeiro filho tenha PKU é de $1/4$, e a probabilidade de serem heterozigotos e seu primeiro filho ter PKU é de $4/9 \times 1/4 = 4/36 = 1/9$, que é a resposta.

Problema resolvido 3. Uma doença humana rara afligiu uma família, como mostrado no heredograma seguinte.



- Deduza o modo mais provável de herança.
- Quais seriam os desfechos dos casamentos de primos 1×9 , 1×4 , 2×3 e 2×8 ?

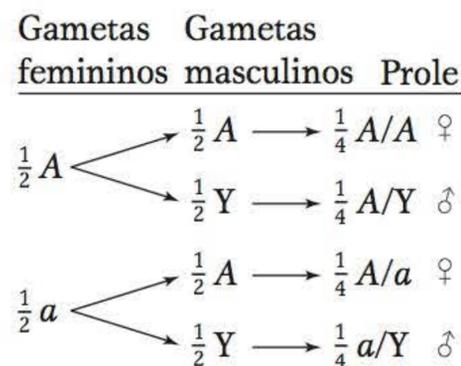
Solução

a. O modo mais provável de herança é a dominante ligada ao X. Pressupomos que o fenótipo da doença é dominante porque, após ser introduzido no heredograma pelo homem da geração II, ele aparece em todas as gerações. Pressupomos que o fenótipo é ligado ao X porque não há transmissão paterna para os filhos. Se fosse autossômico dominante, a transmissão de pai para filho seria comum.

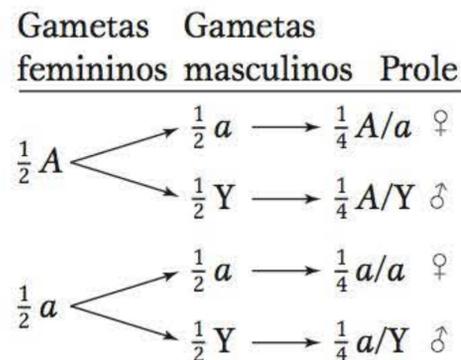
Na teoria, a autossômica recessiva poderia funcionar, mas é improvável. Em particular, note os casamentos entre os membros afetados da família e os não afetados de fora dela. Se a condição fosse autossômica recessiva, o único modo pelo

qual esses casamentos poderiam ter prole afetada seria se cada pessoa que entrou para a família fosse heterozigota; então, os casamentos seriam a/a (afetado) \times A/a (não afetado). Entretanto, sabemos que a doença é rara. Em tal caso, é altamente improvável os heterozigotos serem comuns. A herança recessiva ligada ao X é impossível, pois a reprodução de uma mulher afetada com um homem normal não produziria filhas afetadas. Faremos A representar o alelo causador da doença e a representar o alelo normal.

b. 1×9 : o número 1 tem de ser heterozigota A/a porque ela só pode ter herdado a de sua mãe normal. O número 9 tem de ser A/Y . Assim, a reprodução é $\text{♀ } A/a \times \text{♂ } A/Y$.



1×4 : tem de ser $\text{♀ } A/a \times \text{♂ } a/Y$.



2×3 : tem de ser $\text{♂ } a/Y \times \text{♀ } A/a$ (mesmo que 1×4).

2×8 : tem de ser $\text{♂ } a/Y \times \text{♀ } a/a$ (toda a prole normal).

Problemas

Questões sobre as figuras

(As primeiras 14 questões requerem a observação das figuras.)

- Na parte esquerda da Figura 2.4, as setas vermelhas mostram autofecundação nas flores de uma planta F_1 . A polinização cruzada de duas plantas F_1 diferentes daria os mesmos resultados observados em F_2 ?
- Na parte direita da Figura 2.4, na planta que mostra uma proporção 11:11, você acredita que seria possível encontrar uma vagem com todas as ervilhas amarelas? Todas verdes? Explique.
- Na Tabela 2.1, determine o fenótipo recessivo em cada um dos sete casos.
- Considerando a Figura 2.8, a sequência “pareamento \rightarrow replicação \rightarrow segregação \rightarrow segregação” é uma boa descrição resumida da meiose?

- Aponte todos os casos de bivalentes, díades e tétrades na Figura 2.11.
- Na Figura 2.12, suponha (como no caso dos grãos de milho) que A codifica um alelo que produz amido no pólen e o alelo a não o faz. A solução de iodo cora o amido em negro. Como você demonstraria a primeira lei de Mendel diretamente com tal sistema?
- No diagrama da p. 39, suponha que a parte da esquerda é autofecundação. Que padrão de bandas radioativas você veria em uma análise de *Southern* da prole?
- Considerando a Figura 2.15, se você tivesse um mutante homozigoto duplo $m3/m3 m5/m5$, esperaria um fenótipo mutante? (**Obs.:** essa linhagem teria dois locais mutantes na mesma sequência codificadora.)
- Em qual dos estágios do ciclo biológico da *Drosophila* (representado no box da p. 45) a meiose ocorre?

10. Supondo que a Figura 2.17 também se aplique a camundongos e você irradie os espermatozoides do macho com raios X (que se sabe inativam os genes), que fenótipo veria na prole para encontrar casos de camundongos com um gene *SRY* inativado?
11. Na Figura 2.19, como a proporção 3:1 na grade do canto inferior esquerdo difere das proporções 3:1 obtidas por Mendel?
12. Na Figura 2.21, suponha que o heredograma é para camundongos, em que se pode fazer qualquer cruzamento escolhido. Se cruzar IV-1 com IV-3, qual é a probabilidade de que o primeiro camundongo apresente fenótipo recessivo?
13. Na sua opinião, que parte do heredograma da Figura 2.23 demonstra a primeira lei de Mendel?
14. O heredograma na Figura 2.31 poderia ser explicado como um distúrbio autossômico dominante? Justifique.

Problemas básicos

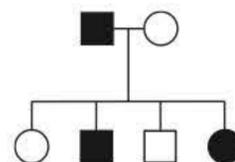
15. Faça uma frase incluindo as palavras *cromossomo*, *genes* e *genoma*.
16. As ervilhas (*Pisum sativum*) são diploides e $2n = 14$. Em *Neurospora*, o fungo haploide, $n = 7$. Se fosse possível fracionar o DNA genômico de ambas as espécies usando eletroforese de campo pulsado, quantas bandas distintas de DNA seriam visíveis em cada espécie?
17. O feijão (*Vicia faba*) é diploide e $2n = 18$. Cada conjunto cromossômico haploide contém aproximadamente 4 m de DNA. O tamanho médio de cada cromossomo, durante a metáfase da mitose, é de 13 μm . Qual é a proporção média de compactação do DNA na metáfase? (Proporção de compactação = tamanho do cromossomo/tamanho da molécula de DNA.) Como é obtida essa compactação?
18. Se chamarmos a quantidade de DNA por genoma de “ x ”, cite uma situação ou situações em organismos diploides nas quais a quantidade de DNA por célula é
 - a. x
 - b. $2x$
 - c. $4x$
19. Cite a principal função da mitose.
20. Cite duas funções importantes da meiose.
21. Você consegue criar um sistema diferente de divisão nuclear que atinja o mesmo desfecho que o da meiose?
22. Em um possível cenário futuro, a fertilidade masculina vai a zero, mas, felizmente, os cientistas desenvolvem um modo para as mulheres produzirem crianças por nascimento virgem. Os meiócitos são convertidos diretamente (sem sofrer meiose) em zigotos, que se implantam do modo usual. Quais seriam os efeitos a curto e longo prazos em tal sociedade?
23. Quais são as diferenças entre a segunda divisão da meiose e a mitose?
24. Faça um recurso mnemônico para lembrar os cinco estágios da prófase I da meiose e os quatro estágios da mitose.
25. Em uma tentativa de simplificar a meiose para o benefício dos estudantes, cientistas loucos desenvolveram um modo de evitar a fase S pré-meiótica e fazer com que ocorra só uma divisão, incluindo pareamento, *crossing over* e segregação. Esse sistema funcionaria, e seus produtos seriam diferentes dos do sistema atual?
26. Theodor Boveri disse: “O núcleo não se divide; ele é dividido.” O que ele queria dizer?
27. Francis Galton, um geneticista da era pré-mendeliana, percebeu o princípio de que metade de nossa constituição genética é derivada de cada genitor, um quarto de cada avô e um oitavo de cada bisavô, e assim por diante. Ele estava certo? Explique.
28. Se as crianças recebem metade de seus genes de um genitor e metade do outro genitor, por que os irmãos não são idênticos?
29. Diga onde as células se dividem mitoticamente e onde se dividem meioticamente em uma samambaia, um musgo, uma planta com flores, um pinheiro, um cogumelo, uma rã, uma borboleta e um caramujo.
30. As células humanas normalmente têm 46 cromossomos. Para cada um dos seguintes estágios, diga o número de moléculas de DNA nuclear presentes em uma célula humana:
 - a. Metáfase da mitose
 - b. Metáfase I da meiose
 - c. Telófase da mitose
 - d. Telófase I da meiose
 - e. Telófase II da meiose
31. Quatro dos seguintes eventos são parte tanto da meiose quanto da mitose, mas apenas um é meiótico. Qual deles? (1) Formação de cromátides, (2) formação do fuso, (3) condensação cromossômica, (4) movimento cromossômico para os polos, (5) sinapse.
32. No milho, o alelo f' causa um endosperma farinhento e um alelo f'' causa um endosperma pétreo. No cruzamento $\text{♀ } f'/f' \times \text{♂ } f''/f''$, todos os endospermas da prole são farinhentos, mas, no cruzamento recíproco, todos os endospermas da prole são pétreos. Qual é a explicação possível? (Ver legenda da Figura 2.7.)
33. Qual é a primeira lei de Mendel?
34. Se você tivesse uma mosca-das-frutas (*Drosophila melanogaster*) de fenótipo A, que teste faria para determinar se o genótipo da mosca era A/A ou A/a?
35. Ao examinar uma grande amostra de colônias de leveduras em uma placa de Petri, um geneticista descobre uma colônia de formato anormal que é muito pequena. Essa colônia pequena foi cruzada com o tipo selvagem, e os produtos da meiose (ascósporos) foram espalhados em uma placa para produzir colônias. No total, havia 188 colônias do tipo selvagem (tamanho normal) e 180 pequenas.
 - a. O que pode ser deduzido desses resultados quanto à herança do fenótipo colônia pequena? (Invente símbolos genéticos.)
 - b. Com que se pareceria um asco desse cruzamento?

36. Dois porquinhos-da-índia (cobaias) pretos foram cruzados e, durante vários anos, produziram uma prole com 29 pretos e nove brancos. Explique esses resultados, tendo em vista os genótipos dos genitores e da prole.
37. Em um fungo com quatro ascósporos, um alelo mutante *lis-5* faz com que os ascósporos que apresentam o alelo sejam brancos, enquanto o alelo do tipo selvagem *lis-5⁺* resulta em ascósporos pretos. (Ascósporos são esporos que constituem os quatro produtos da meiose.) Desenhe um asco de cada um dos seguintes cruzamentos:
- lis-5* × *lis-5⁺*
 - lis-5* × *lis-5*
 - lis-5⁺* × *lis-5⁺*
38. Para determinado gene em um organismo diploide, são necessárias oito unidades de produtos proteicos para o funcionamento normal. Cada alelo do tipo selvagem produz cinco unidades.
- Se uma mutação cria um alelo nulo, você acha que esse alelo será recessivo ou mutante?
 - Que suposições devem ser feitas para responder ao item a?
39. Uma colônia de *Neurospora* na margem de uma placa parecia ser esparsa (baixa densidade) em comparação com outras colônias na placa. Essa colônia foi considerada um possível mutante e, assim, foi removida e cruzada com um tipo selvagem do tipo reprodutivo oposto. Desse cruzamento, foi obtida uma prole de 100 ascósporos. Nenhuma das colônias desses ascósporos era esparsa; todas pareciam ser normais. Qual é a explicação mais simples para esse resultado? Como você testaria sua explicação? (**Obs.:** *Neurospora* é haploide.)
40. De uma triagem em grande escala de *Collinsia grandiflora*, foi descoberta uma planta com três cotilédones (normalmente, existem dois cotilédones). Essa planta foi cruzada com uma planta do tipo selvagem normal puro, e 600 sementes desse cruzamento foram plantadas. Havia 298 plantas com dois cotilédones e 302 com três cotilédones. O que pode ser deduzido sobre a herança de três cotilédones? Invente símbolos gênicos como parte de sua explicação.
41. Na planta *Arabidopsis thaliana*, um geneticista está interessado no desenvolvimento de tricomas (pequenas projeções). Uma grande triagem revelou duas plantas mutantes (A e B) que não tinham tricomas, e esses mutantes pareciam ser potencialmente úteis para o estudo do desenvolvimento de tricomas. (Se eles foram determinados por mutações monogênicas, então seria instrutivo descobrir as funções normais e anormais desses genes.) Cada planta é cruzada com o tipo selvagem; em ambos os casos, as gerações seguintes (F_1) tiveram tricomas normais. Quando as plantas de F_1 foram autofecundadas, a F_2 resultante foi a seguinte:

F_2 do mutante A: 602 normais; 198 sem tricomas
 F_2 do mutante B: 267 normais; 93 sem tricomas

- O que esses resultados mostram? Inclua os genótipos propostos de todas as plantas em sua resposta.
- Com base em sua explicação para o item a, é possível prever com confiança a F_1 do cruzamento do mutante original A com o mutante original B?

42. Você tem três dados: um vermelho (R), um verde (G) e um azul (B). Quando todos os três são lançados ao mesmo tempo, calcule a probabilidade dos seguintes desfechos:
- 6 (R), 6 (G), 6 (B)
 - 6 (R), 5 (G), 6 (B)
 - 6 (R), 5 (G), 4 (B)
 - Nenhum dos seis
 - Um número diferente em todos os dados
43. No heredograma a seguir, os símbolos pretos representam indivíduos com uma doença sanguínea muito rara.



Se você não tem outra informação para continuar, acha que a doença mais provavelmente é dominante ou recessiva? Cite seu raciocínio.

44. a. A capacidade para sentir o gosto da substância feniltiocarbamida é um fenótipo autossômico dominante, e a incapacidade é recessiva. Se uma mulher sensível se casar com um homem não sensível que, em um casamento anterior, teve uma filha não sensível, qual é a probabilidade de que seu primeiro filho seja
- uma menina não sensível
 - uma menina sensível
 - um menino sensível
- b. Qual é a probabilidade de que seus primeiros dois filhos de qualquer sexo sejam sensíveis?
45. John e Martha estão pensando em ter filhos, mas o irmão de John tem galactosemia (uma doença autossômica recessiva) e a bisavó de Martha também teve galactosemia. Martha tem uma irmã que tem três filhos, nenhum deles com galactosemia. Qual é a probabilidade de que o primeiro filho de John e Martha tenha galactosemia?



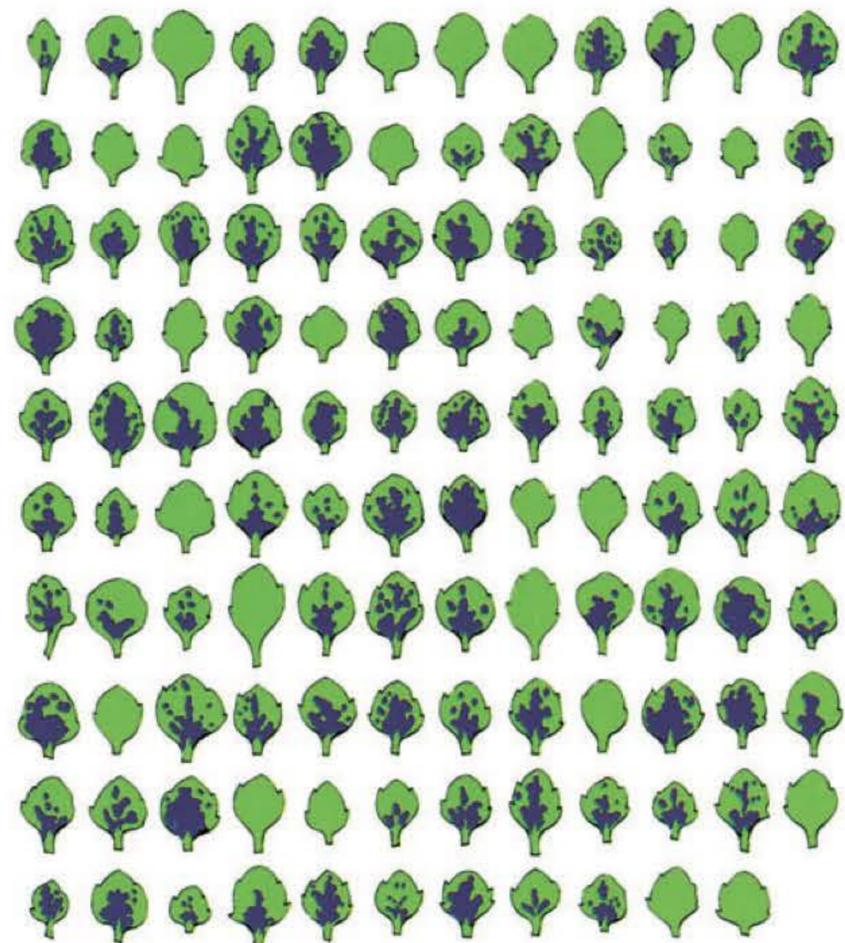
Como solucionar o Problema 45

- O problema pode ser reformulado como um heredograma? Caso afirmativo, faça um.
- Partes do problema podem ser refeitas usando os quadrados de Punnett?
- Partes do problema podem ser refeitas usando diagramas ramificados?
- No heredograma, identifique uma reprodução que ilustre a primeira lei de Mendel.
- Defina todos os termos científicos no problema e procure outros termos sobre os quais você não tem certeza.

6. Que suposições precisam ser feitas para responder a este problema?
7. Que membros não mencionados da família têm de ser considerados? Por quê?
8. Que regras estatísticas poderiam ser relevantes, e em que situações elas podem ser aplicadas? Tais situações existem no problema?
9. Quais as duas generalidades sobre doenças autossômicas recessivas em populações humanas?
10. Qual a relevância da raridade do fenótipo em estudo na análise do heredograma em geral, e o que pode ser deduzido neste problema?
11. Nessa família, quais genótipos são certos e quais são incertos?
12. De que modo o lado de John do heredograma é diferente do lado de Martha? Como essa diferença afeta seus cálculos?
13. Existe alguma informação irrelevante no problema?
14. De que modo resolver esse tipo de problema é similar a resolver problemas que você já resolveu de maneira bem-sucedida? De que modo ele é diferente?
15. Você consegue escrever uma história curta com base no dilema humano deste problema?

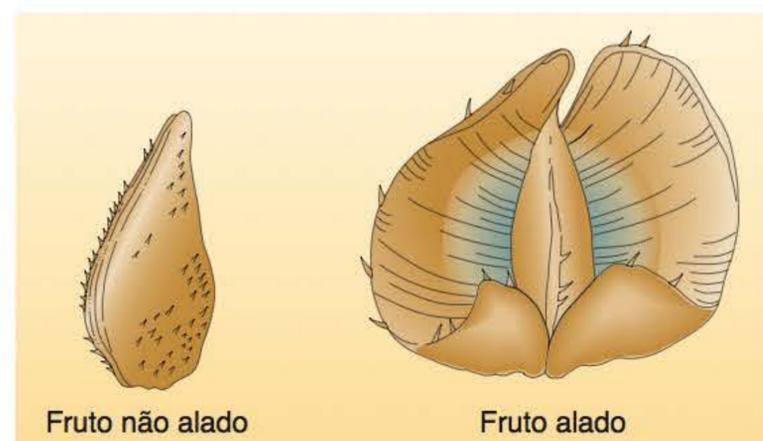
Agora tente resolver o problema. Se não for capaz de fazê-lo, tente identificar o obstáculo e escreva uma frase ou duas descrevendo sua dificuldade. Então, volte aos itens anteriores e veja se algum deles está relacionado com sua dificuldade.

46. A pelagem dos bovinos da raça holandesa (Holstein) normalmente é preta e branca. Um ótimo touro preto e branco, Charlie, foi comprado por um fazendeiro por US\$100.000. Toda a prole de Charlie era de aspecto normal. Entretanto, alguns pares de sua prole, quando entrecruzados, produziram prole vermelha e branca com uma frequência de cerca de 25%. Charlie foi logo retirado das listas de reprodutores da raça. Use símbolos para explicar exatamente o motivo.
47. Suponha que o marido e a mulher são ambos heterozigotos para um alelo recessivo para albinismo. Se eles tiverem gêmeos dizigóticos (dois ovócitos), qual é a probabilidade de que ambos os gêmeos tenham o mesmo fenótipo de pigmentação?
48. A planta canchalágua cresce na ilha de Vancouver e na parte continental da British Columbia, Canadá. As populações são dimórficas para manchas de cor roxa nas folhas. Algumas plantas têm manchas e outras não. Perto de Nanaimo, uma planta na natureza tinha folhas manchadas. Essa planta, que ainda não havia florescido, foi colhida e levada para o laboratório, onde foi deixada para autofecundar-se. As sementes foram coletadas e originaram uma prole. Uma folha colhida aleatoriamente (mas típica) de cada uma da prole é mostrada na ilustração a seguir.



- a. Formule uma hipótese genética concisa para explicar esses resultados. Explique todos os símbolos e mostre todas as classes genotípicas (e o genótipo da planta original).
- b. Como você testaria sua hipótese? Seja específico(a).

49. Pode ser provado que um animal não é portador de um alelo recessivo (i. e., não é heterozigoto para determinado gene)? Explique.
50. Na natureza, a planta *Plectritis congesta* é dimórfica para a forma do fruto, ou seja, as plantas têm frutos sem asas ou alados, como mostrado na ilustração. Foram coletadas plantas da natureza antes da floração e foram cruzadas ou autofecundadas com os seguintes resultados:

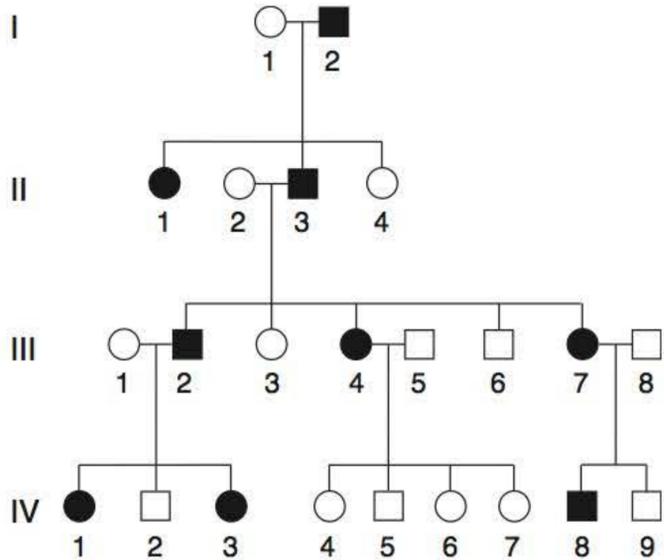


Polinização	Número de prole	
	Alados	Não alados
Alados (autofecundados)	91	1*
Alados (autofecundados)	90	30
Não alados (autofecundados)	4*	80
Alados × não alados	161	0
Alados × não alados	29	31
Alados × não alados	46	0
Alados × alados	44	0
Alados × alados	24	0

*O fenótipo provavelmente tem uma explicação não genética.

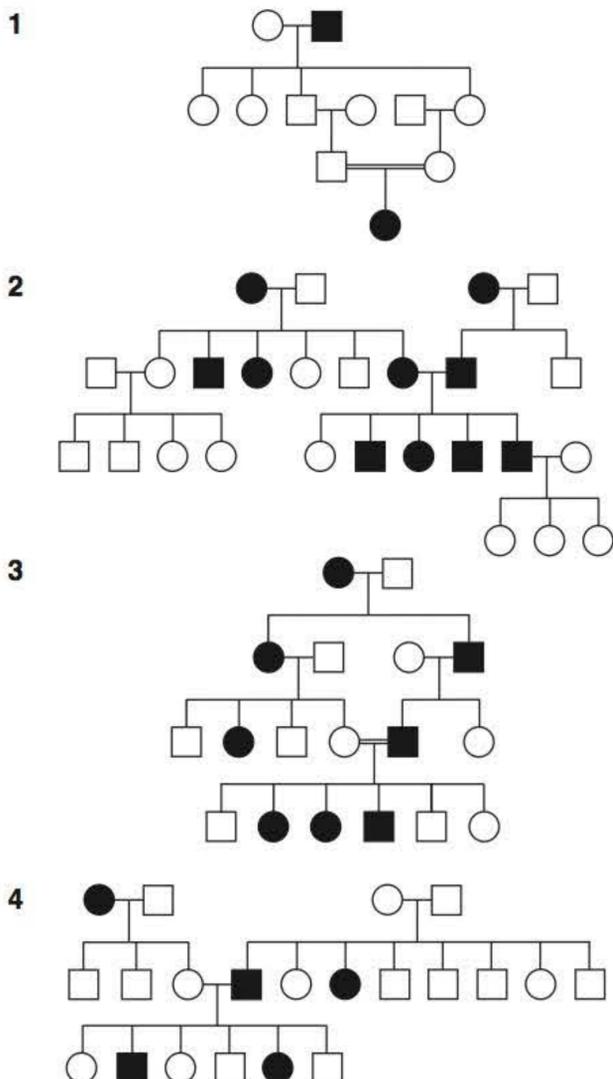
Interprete esses resultados e deduza o modo de herança desses fenótipos de forma do fruto. Use símbolos. Qual você imagina que seja a explicação não genética para os fenótipos marcados com asteriscos no quadro?

51. O heredograma seguinte é de um distúrbio hereditário de pele raro mas relativamente brando.



- Como esse distúrbio é herdado? Cite os motivos para sua resposta.
- Cite os genótipos do máximo possível de indivíduos no heredograma. (Invente seus próprios símbolos alélicos definidos.)
- Considere as quatro crianças não afetadas dos genitores III-4 e III-5. Em todas as proles com quatro filhos de genitores desses genótipos, que proporção é esperada para conter todos os filhos não afetados?

52. São mostrados quatro heredogramas humanos na ilustração seguinte. Os símbolos escuros representam um fenótipo anormal herdado de modo mendeliano simples.



a. Para cada heredograma, diga se a condição anormal é dominante ou recessiva. Explique a lógica subjacente à sua resposta.

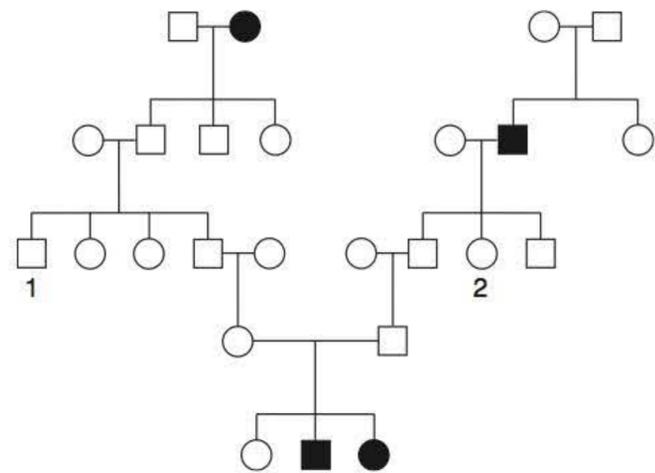
b. Para cada heredograma, descreva os genótipos do máximo de pessoas possível.

53. A doença de Tay-Sachs (idiotia infantil amaurotica) é uma doença humana rara na qual substâncias tóxicas se acumulam nas células nervosas. O alelo recessivo responsável pela doença é herdado de modo mendeliano simples. Por motivos desconhecidos, o alelo é mais comum em populações de judeus Ashkenazi do Leste da Europa. Uma mulher está planejando casar com seu primo em primeiro grau, mas o casal descobre que a irmã de seu avô compartilhado morreu na lactância de doença de Tay-Sachs.

a. Desenhe as partes relevantes do heredograma e mostre todos os genótipos o mais completamente possível.

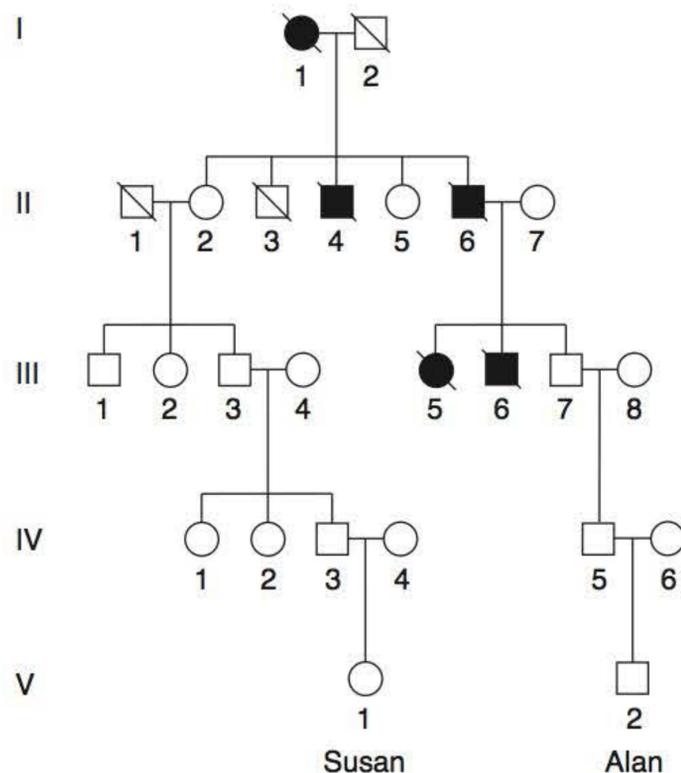
b. Qual é a probabilidade de que o primeiro filho dos primos tenha doença de Tay-Sachs, supondo que todas as pessoas que entram para a família sejam homocigotas normais?

54. O heredograma a seguir foi obtido de uma rara doença renal.



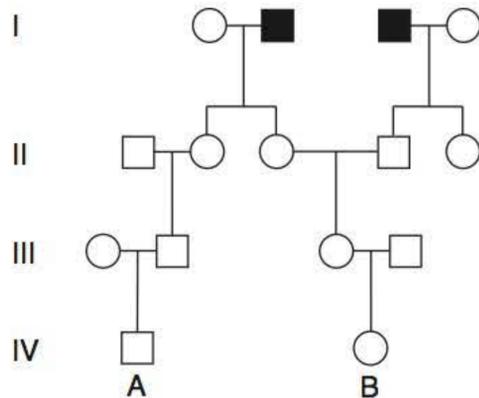
- Deduza a herança dessa condição, citando seus motivos.
- Se os indivíduos 1 e 2 se casarem, qual é a probabilidade de que seu primeiro filho tenha a doença renal?

55. Este heredograma é da doença de Huntington, um distúrbio do sistema nervoso de manifestação tardia. As barras indicam membros falecidos da família.



- a. Esse heredograma é compatível com o modo de herança para doença de Huntington mencionado neste capítulo?
- b. Considere dois recém-nascidos nos dois ramos do heredograma, Susan no lado esquerdo e Alan no lado direito. Estude o gráfico na Figura 2.24 e forme uma opinião sobre a probabilidade de que eles desenvolvam a doença de Huntington. Suponha, para fins de discussão, que os genitores tiveram filhos aos 25 anos.

56. Considere o heredograma seguinte de uma rara doença autossômica recessiva, a PKU.



- a. Cite os genótipos do máximo possível de pessoas da família.
- b. Se as pessoas A e B se casarem, qual é a probabilidade de que seu primeiro filho tenha PKU?
- c. Se o primeiro filho for normal, qual é a probabilidade de que o segundo filho tenha PKU?
- d. Se o primeiro filho tiver a doença, qual é a probabilidade de que o segundo filho não seja afetado?

(Suponha que todas as pessoas que entram para a família não tenham o alelo anormal.)

57. Um homem tem os lobos da orelha presos, enquanto sua esposa os tem livres. Seu primeiro filho, um menino, tem os lobos da orelha presos.

- a. Supondo-se que a diferença fenotípica deve-se a dois alelos de um único gene, é possível que o gene seja ligado ao X?
- b. É possível decidir se os lobos presos são uma característica dominante ou recessiva?

58. Um alelo recessivo raro herdado de modo mendeliano causa a doença fibrose cística. Um homem fenotipicamente normal cujo pai teve fibrose cística casa-se com uma mulher fenotipicamente normal de fora da família, e o casal pensa em ter filhos.

- a. Desenhe o heredograma como descrito.
- b. Se a frequência na população de heterozigotos para fibrose cística for de 1 em 50, qual é a chance de que o primeiro filho do casal tenha fibrose cística?
- c. Se o primeiro filho tiver fibrose cística, qual é a probabilidade de que o segundo filho seja normal?

59. O alelo *c* causa albinismo em camundongos (*C* faz com que os camundongos sejam pretos). O cruzamento $C/c \times c/c$ produz uma prole de 10. Qual é a probabilidade de que todos sejam pretos?

60. O alelo recessivo *s* faz com que as drosófilas tenham asas pequenas, e o alelo *s*¹ causa asas normais. Esse gene é conhecido como ligado ao X. Se um macho de asas pequenas for cruzado com uma fêmea homocigota do tipo selvagem, que proporção de moscas normais para asas pequenas pode ser esperada em cada sexo na F₁? Se as moscas de F₁ forem entrecruzadas, que proporções da prole F₂ são esperadas? Que proporções de prole são previstas se as fêmeas de F₁ forem retrocruzadas com seu pai?

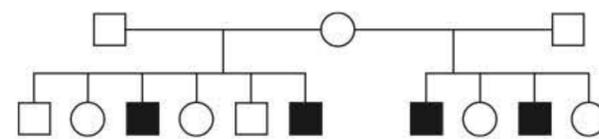
61. Um alelo dominante ligado ao X causa hipofosfatemia em humanos. Um homem com hipofosfatemia casa-se com uma mulher normal. Que proporção de seus filhos terá hipofosfatemia?

62. A distrofia muscular de Duchenne é ligada ao sexo e geralmente afeta apenas homens. As vítimas da doença tornam-se progressivamente mais fracas, e a doença se manifesta cedo na vida.

- a. Qual é a probabilidade de que uma mulher cujo irmão tem a distrofia de Duchenne tenha um filho afetado?
- b. Se o irmão de sua mãe (seu tio) teve distrofia de Duchenne, qual é a probabilidade de que você tenha recebido o alelo?
- c. Se o irmão de seu pai teve a doença, qual é a probabilidade de que você tenha recebido o alelo?

63. Um homem e uma mulher recém-casados descobrem que cada um teve um tio com alcaptonúria, também conhecida como “doença da urina preta”, uma doença rara causada por um alelo autossômico recessivo de um único gene. Eles estão prestes a ter seu primeiro filho. Qual é a probabilidade de que seu filho tenha alcaptonúria?

64. O heredograma seguinte é de uma anomalia dentária, a amelogênese imperfeita.

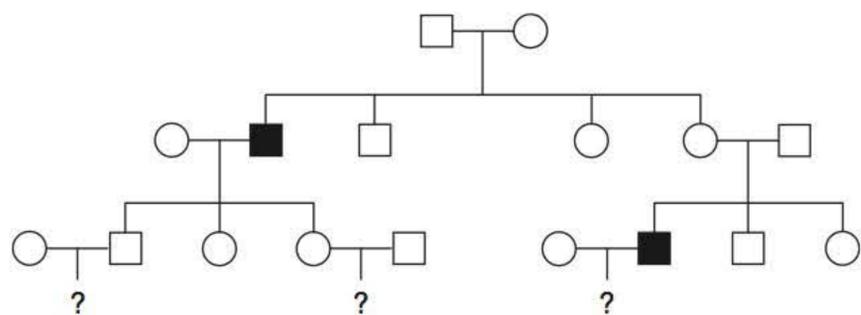


- a. Qual é o modo de herança que mais bem explica a transmissão da característica?
- b. Escreva os genótipos de todos os membros da família de acordo com sua hipótese.

65. Um casal prestes a se casar descobre pelos estudos de suas histórias familiares que, em *ambas* as famílias, seus avós não afetados tinham irmãos com fibrose cística (uma rara doença autossômica recessiva).

- a. Se o casal se casar e tiver um filho, qual é a probabilidade de que a criança tenha fibrose cística?
- b. Se eles tiverem quatro filhos, qual é a chance de que os filhos tenham exatamente a proporção mendeliana de 3:1 de normais:fibrose cística?
- c. Se o primeiro filho deles tiver fibrose cística, qual é a probabilidade de que os próximos três filhos sejam normais?

66. Um alelo recessivo ligado ao sexo c provoca daltonismo verde-vermelho em humanos. Uma mulher normal cujo pai era daltônico casa-se com um homem daltônico.
- Que genótipos são possíveis para a mãe do homem daltônico?
 - Quais as chances de que o primeiro filho desse casamento seja um menino daltônico?
 - Das meninas geradas por esses pais, que proporção pode ser esperada para ser daltônica?
 - De todos os filhos (sexo não especificado) desses pais, que proporção pode ser esperada para ter visão normal para cores?
67. Os gatos domésticos machos são pretos ou alaranjados; as fêmeas são pretas, alaranjadas ou calico (bicolor).
- Se esses fenótipos de cor de pelagem são controlados por um gene ligado ao sexo, como essas observações podem ser explicadas?
 - Usando símbolos apropriados, determine os fenótipos esperados na prole de um cruzamento entre uma fêmea alaranjada e um macho preto.
 - Metade das fêmeas produzidas por um certo tipo de cruzamento é calico e metade é preta; metade dos machos é alaranjado e metade é preto. De que cores são os machos e fêmeas parentais nesse tipo de cruzamento?
 - Outro tipo de cruzamento produz uma prole nas seguintes proporções: um quarto de machos alaranjados, um quarto de fêmeas alaranjadas, um quarto de machos pretos e um quarto de fêmeas, calico. De que cores são os machos e fêmeas genitores nesse tipo de cruzamento?
68. O heredograma a seguir é de uma certa doença rara que é incapacitante, mas não fatal.



- Determine o modo mais provável de herança dessa doença.
 - Escreva o genótipo de cada membro da família de acordo com seu modo de herança proposto.
 - Se você fosse o médico dessa família, como informaria os três casais na terceira geração sobre a probabilidade de ter um filho afetado?
69. No milho, um alelo s causa um endosperma adocicado, enquanto S causa endosperma amiláceo. Que genótipos de endospermas resultam de cada um dos seguintes cruzamentos?
- fêmea $s/s \times$ macho S/S
 - fêmea $S/S \times$ macho s/s
 - fêmea $S/s \times$ macho S/s

70. Uma geneticista de plantas tem duas linhagens puras, uma com pétalas de cor púrpura e uma com azul. Ela supõe que a diferença fenotípica é devida a dois alelos de um gene. Para testar essa hipótese, ela procura uma proporção de 3:1 na F_2 . Ela cruza as linhagens e obtém toda uma prole F_1 roxa. As plantas F_1 são autofecundadas e são obtidas 400 plantas de F_2 , sendo 320 cor roxa e 80 azuis. Esse resultado ajusta-se bem à sua hipótese? Caso não, sugira por quê.
71. O avô de um homem tem galactosemia, uma doença autossômica recessiva rara, que consiste na incapacidade de processar a galactose, que leva à disfunção de músculos, nervos e rins. O homem casa-se com uma mulher cuja irmã tem galactosemia. A mulher agora está grávida de seu primeiro filho.

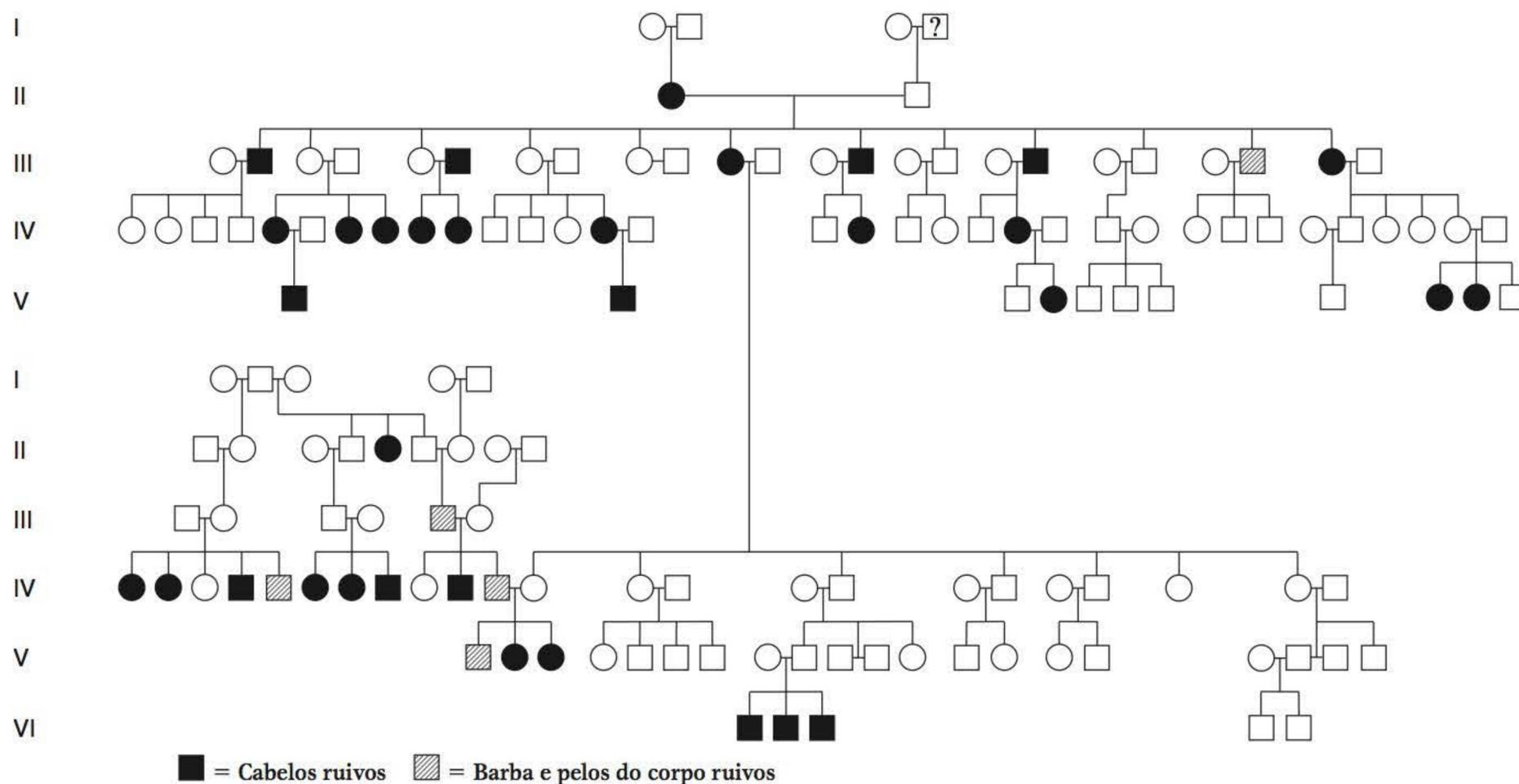


Como solucionar o Problema 71

- Desenhe o heredograma descrito.
- Qual é a probabilidade de que essa criança tenha galactosemia?
- Se o primeiro filho tiver galactosemia, qual é a probabilidade de que o segundo filho a tenha?

Problemas desafiadores

72. Um geneticista que trabalha com ervilhas tem uma única planta mono-híbrida Y/y (amarela) e, com a autofecundação dessa planta, quer produzir uma planta com genótipo y/y para usar como testador. Quantas plantas da prole precisam ser cultivadas para se ter 95% de segurança de obter pelo menos uma na amostra?
73. Um curioso polimorfismo em populações humanas é relacionado com a capacidade de dobrar os lados da língua para fazer um U. Algumas pessoas conseguem fazer isso, e outras simplesmente não. Assim, isso é um exemplo de dimorfismo. Sua importância é um completo mistério. Em uma família, um menino é incapaz de dobrar a língua dessa maneira, mas, para sua grande contrariedade, sua irmã consegue fazê-lo. Além disso, ambos os pais o fazem, bem como seus avós, um tio paterno e uma tia paterna. Uma tia paterna, um tio paterno e um tio materno não o fazem.
- Desenhe o heredograma para essa família, definindo claramente seus símbolos, e deduza os genótipos do máximo possível de membros.
 - O heredograma que você desenhou é típico da herança de dobrar a língua, e levou os geneticistas a avaliarem o mecanismo de herança que, sem dúvida, você deduziu. Entretanto, em um estudo de 33 pares de gêmeos idênticos, ambos os membros de 18 pares conseguiram fazê-lo, nenhum dos membros de oito pares conseguia e um dos gêmeos em sete pares conseguia, mas o outro não. Como os gêmeos idênticos são derivados da divisão de um zigoto em dois embriões, os membros do par têm de ser geneticamente idênticos. Como a existência



- dos sete pares discordantes pode ser conciliada com sua explicação genética do heredograma?
74. Cabelos ruivos ocorrem em famílias, como mostra a ilustração anterior. (Heredograma de W. R. Singleton e B. Ellis, *Journal of Heredity* 55, 1964, 261.)
- O padrão de herança nesse heredograma sugere que cabelos ruivos podem ser causados por um alelo dominante ou um recessivo que é herdado de modo mendeliano simples?
 - Você acha que o alelo de cabelos ruivos é comum ou raro na população como um todo?
75. Quando muitas famílias foram testadas quanto à capacidade para sentir o gosto de feniltiocarbamida, as reproduções foram agrupadas em três tipos e a prole foi totalizada, com os resultados mostrados a seguir:

Genitores	Crianças	
	Número de famílias	Sensíveis / Insensíveis
Sensíveis × sensíveis	425	929 / 130
Sensíveis × insensíveis	289	483 / 278
Insensíveis × insensíveis	86	5 / 218

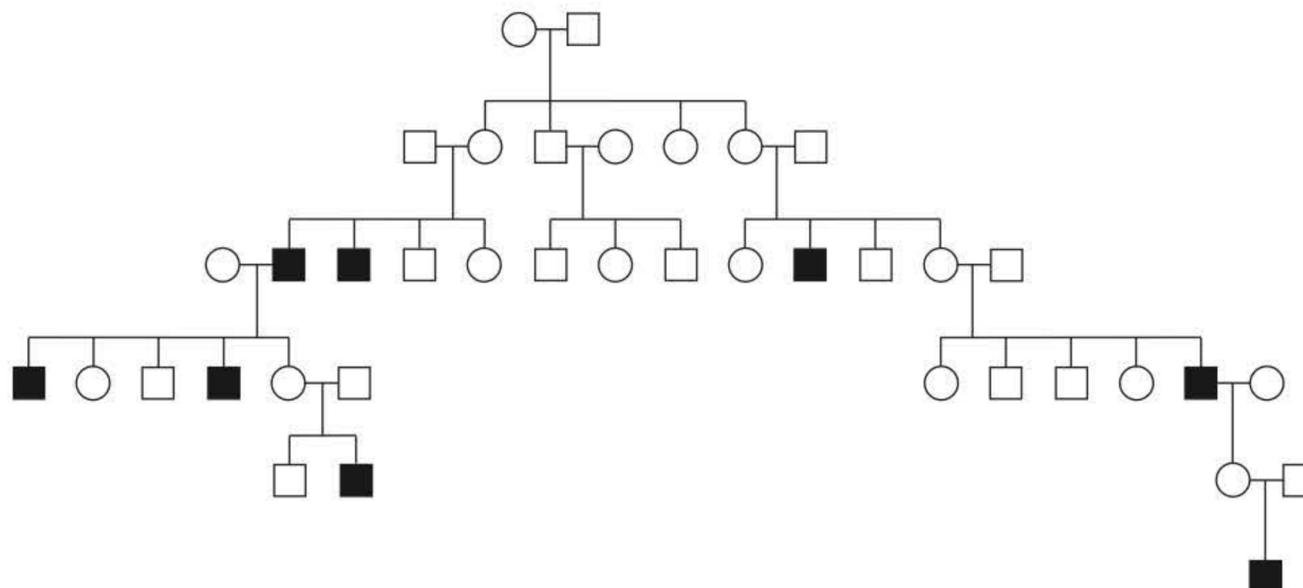
Com a suposição de que sentir o gosto de PTC é dominante (P) e não sentir é recessivo (p), como as proporções da prole em cada um desses três tipos de casamentos podem ser explicadas?

76. Uma condição conhecida como *ictiose hystrix gravior* apareceu em um menino no início do século XVIII. Sua pele tornou-se muito grossa e formou espinhos que se desprendiam a intervalos. Quando ele cresceu, esse “homem porco-espinho” casou-se e teve seis filhos, todos eles com essa condição, e várias filhas, todas normais. Por quatro gerações, essa condição foi transmitida de pai para filho. Por essa evidência, o que você pode dizer sobre a localização do gene?
77. O tipo selvagem (W) da mariposa *Abraaxas* tem grandes manchas em suas asas, mas a forma *lacticolor* (L) dessa espécie tem manchas pequenas. Foram feitos cruzamentos entre as linhagens que diferem nessa característica, com os seguintes resultados:

Cruzamento	Genitores		Prole	
	♀	♂	F ₁	F ₂
1	L	W	♀ W	♀ $\frac{1}{2}$ L, $\frac{1}{2}$ W
			♂ W	♂ W
2	W	L	♀ L	♀ $\frac{1}{2}$ W, $\frac{1}{2}$ L
			♂ W	♂ $\frac{1}{2}$ W, $\frac{1}{2}$ L

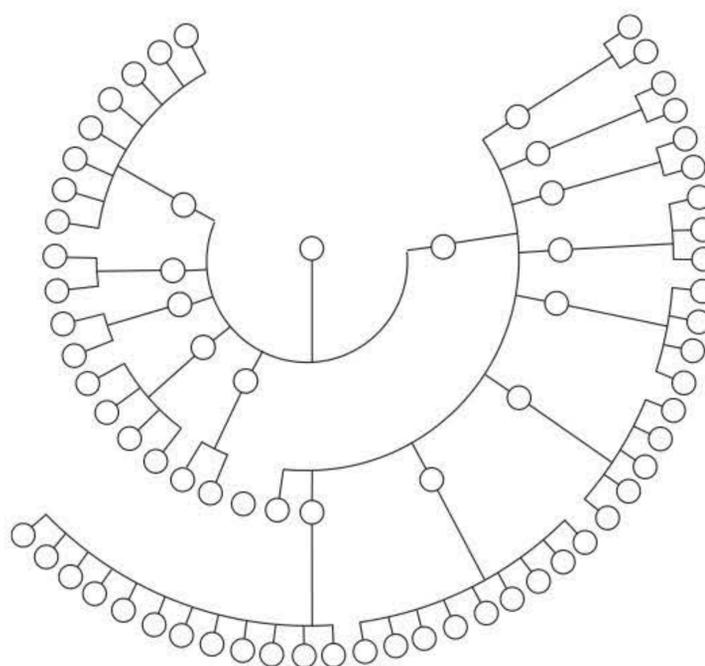
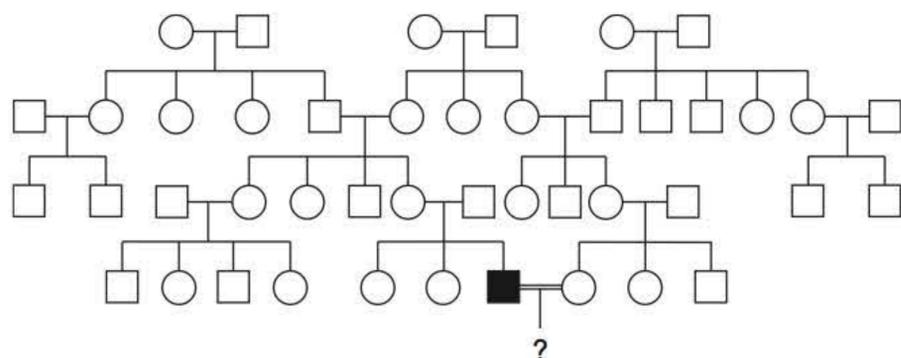
Forneça uma explicação clara dos resultados nesses dois cruzamentos, mostrando os genótipos de todas as mariposas.

78. O heredograma a seguir mostra a herança de uma rara doença humana. O padrão é mais bem explicado como causado por um alelo recessivo ligado ao X ou por um alelo autossômico dominante com expressão limitada



aos homens? (Heredograma modificado de J. F. Crow, *Genetic Notes*, 6th ed. Copyright 1967, Burgess Publishing Co., Minneapolis.)

79. Um certo tipo de surdez em humanos é herdado como uma característica recessiva ligada ao X. Um homem que sofre desse tipo de surdez casou-se com uma mulher e eles estão esperando um filho. Eles descobrem que têm um parentesco distante. Parte do heredograma é mostrada a seguir.



Como você alertaria esses pais sobre a probabilidade de terem um filho surdo, uma filha surda, um menino normal ou uma menina normal? Certifique-se de todas as suas suposições.

80. O heredograma que se segue mostra um padrão de herança muito incomum que de fato existe. Toda a prole

é mostrada, mas os pais em cada reprodução foram omitidos para chamar a atenção para o padrão marcante.

- a. Resumidamente, diga o que é incomum sobre esse heredograma.
- b. O padrão pode ser explicado por herança mendeliana?