

Segregação Independente de Genes

CAPÍTULO

3



A Revolução Verde na agricultura é promovida pelo plantio disseminado de linhagens superiores de cultivos (tal como o arroz, demonstrado aqui) produzidas por meio da combinação de traços genéticos benéficos. (Jorgen Schytte.)

TÓPICOS

- 3.1 Lei de Mendel de segregação independente
- 3.2 A segregação independente
- 3.3 Base cromossômica da segregação independente
- 3.4 Herança poligênica

CONCEITO-CHAVE Uma frequência de recombinantes de 50% indica que os genes são distribuídos independentemente e que mais provavelmente estão em cromossomos diferentes.

3.4 Herança poligênica

Até agora, a nossa análise neste livro enfocou diferenças monogênicas, com a utilização de fenótipos nitidamente contrastantes, tais como pétalas vermelhas *versus* brancas, sementes lisas *versus* rugosas, e *Drosophila* com asas longas *versus* vestigiais. Entretanto, uma grande parte da variação observada na natureza é *contínua*, na qual um fenótipo pode assumir qualquer valor mensurável entre dois extremos. Estatura, peso e intensidade da cor são exemplos dos referidos *fenótipos métricos*, ou *quantitativos*. Em geral, quando o valor métrico é plotado contra a frequência em uma população natural, a curva de distribuição apresenta um formato semelhante a um sino (Figura 3.14). O formato de sino ocorre em virtude de os valores médios na parte intermediária serem os mais comuns, enquanto os valores extremos são raros. Primeiramente, é difícil observar como as distribuições contínuas podem ser influenciadas por genes herdados de modo mendeliano. Afinal, toda análise mendeliana é facilitada por meio da utilização de categorias claramente distinguíveis. Entretanto, veremos nesta seção que a distribuição independente de diversos a muitos genes heterozigotos que afetam um traço contínuo pode produzir uma curva em sino.

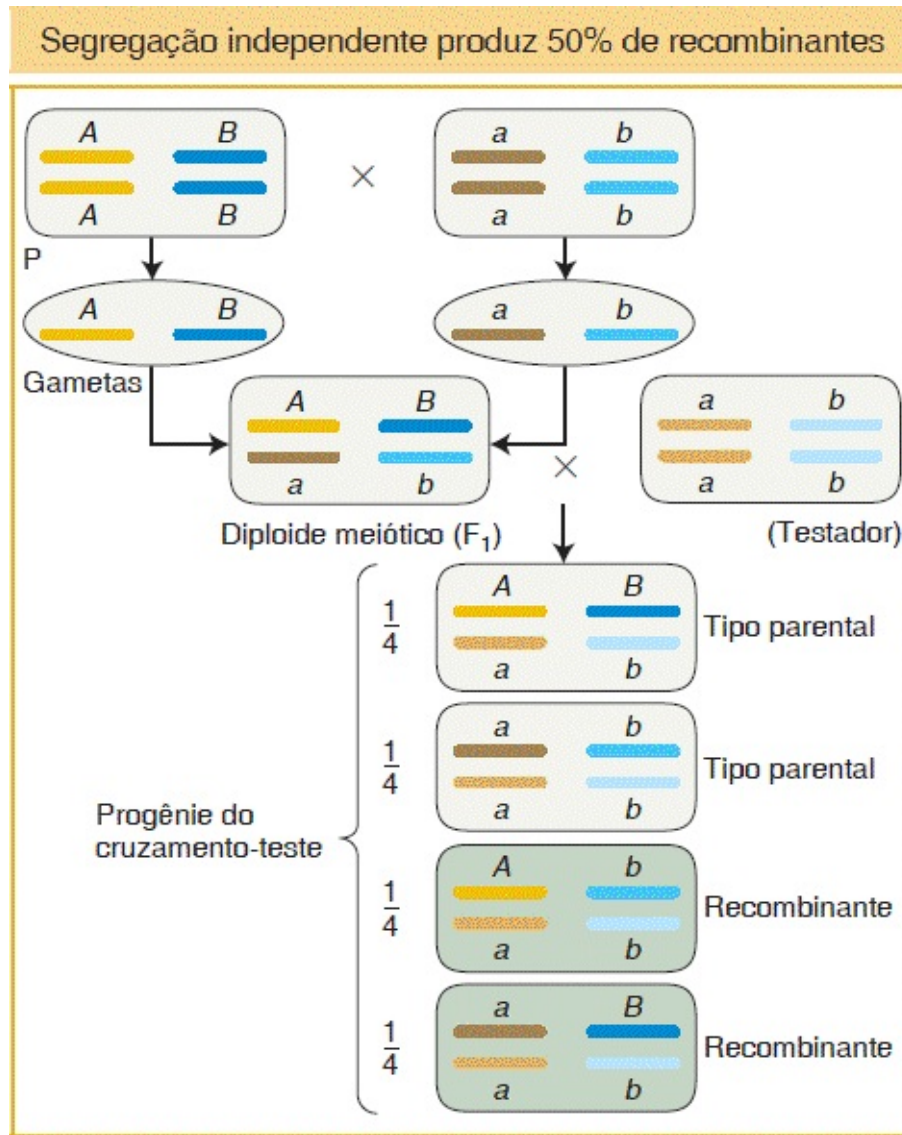


FIGURA 3.13 Este diagrama demonstra dois pares de cromossomos de um organismo diploide com A e a em um par e B e b no outro. A segregação independente produz uma frequência de recombinantes de 50%. Observe que poderíamos representar a situação haploide por meio da remoção das gerações parentais (P) e do testador.

É claro que muitos casos de variação contínua apresentam uma base puramente ambiental, pouco afetada pela genética. Por exemplo, uma população de plantas geneticamente homozigotas cultivadas em uma área de terreno com frequência demonstra uma curva sinusoidal em relação à altura, com as plantas menores ao redor das extremidades do gráfico e as plantas maiores na parte intermediária. Essa variação pode ser explicada apenas por fatores ambientais, tais como

umidade e quantidade de fertilizante aplicada. Entretanto, muitos casos de variação contínua apresentam uma base genética. A cor da pele humana é um exemplo: todos os graus de cor escura da pele podem ser observados em populações de diferentes partes do mundo, e essa variação claramente apresenta um componente genético. Nos referidos casos, diversos a muitos alelos interagem com um efeito mais ou menos aditivo. Os genes que interagem subjacentes à variação contínua hereditária são denominados **poligenes** ou **loci de traço quantitativo (QTL)**. (O termo *locus de traço quantitativo* requer uma definição: *quantitativo* é mais ou menos sinônimo de contínuo; *traço* é mais ou menos sinônimo de característica ou propriedade; *locus*, que literalmente significa local em um cromossomo, é mais ou menos sinônimo de gene.) Os poligenes, ou QTL em relação ao mesmo traço, estão distribuídos por todo o genoma; em muitos casos, estão em cromossomos diferentes e demonstram distribuição independente.

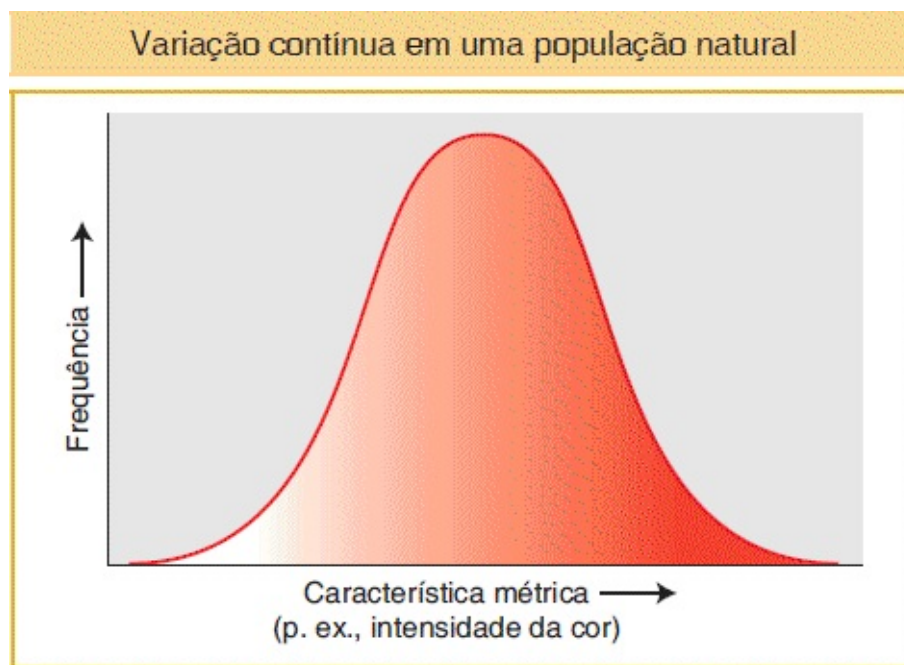


FIGURA 3.14 Em uma população, um caractere métrico, tal como a intensidade da cor, pode assumir muitos valores. Portanto, a distribuição ocorre na forma de uma curva uniforme, com os valores mais comuns representando o ponto alto da curva. Se a curva for simétrica, ela tem o formato de um sino, conforme demonstrado.

Vejamos como a herança de diferentes poligenes heterozigotos (até mesmo

dois) pode gerar uma curva de distribuição sinusoidal. Podemos considerar um modelo simples que foi utilizado originalmente para explicar a variação contínua no grau de vermelhidão em sementes de trigo. O trabalho foi realizado por Hermann Nilsson-Ehle no início do século 20. Presumiremos dois pares de genes que se distribuem independentemente, R_1/r_1 e R_2/r_2 . Ambos, R_1 e R_2 , contribuem para a vermelhidão da semente do trigo. Cada “dose” de um alelo R em cada gene é aditiva, o que significa que ela aumenta o grau de vermelhidão de modo proporcional. Um cruzamento ilustrativo é a autofecundação de um di-híbrido $R_1/r_1; R_2/r_2$. Ambos os *gametas* masculino e feminino demonstrarão proporções genotípicas como segue:

$R_1; R_2$	2 doses de vermelho
$R_1; r_2$	1 dose de vermelho
$r_1; R_2$	1 dose de vermelho
$r_1; r_2$	0 dose de vermelho

Em geral, nessa população de gametas, um quarto apresenta duas doses, metade apresenta uma dose, e um quarto apresenta zero dose. A união de ambos os gametas masculino e feminino que demonstra esse arranjo de doses de R está ilustrada na [Figura 3.15](#). A quantidade de doses na progênie varia de quatro ($R_1/R_1; R_2/R_2$) a zero ($r_1/r_1; r_2/r_2$), com todos os valores entre elas.

As proporções na grade da [Figura 3.15](#) podem ser desenhadas como um histograma, conforme demonstrado na [Figura 3.16](#). O formato do histograma pode ser considerado como um arcabouço, que pode ser o fundamento de base para a curva de distribuição sinusoidal. Quando essa análise da vermelhidão nas sementes de trigo foi originalmente realizada, foi observada uma variação dentro das classes que alegadamente representavam um nível de “dose” de poligene. Presumivelmente, essa variação dentro de uma classe é o resultado de diferenças ambientais. Portanto, pode-se considerar que o ambiente contribui de um modo que arredonda as extremidades afiladas do histograma de barras, resultando em

uma curva suave com formato de sino (a linha vermelha no histograma). Se o número de poligenes for aumentado, o histograma aproxima-se mais de uma suave distribuição contínua. Por exemplo, em relação a uma característica determinada por três poligenes, o histograma é conforme demonstrado na [Figura 3.17](#).

Em nossa ilustração, utilizamos um autocruzamento di-híbrido para demonstrar como o histograma é produzido. Mas como o nosso exemplo é relevante para o que está ocorrendo em populações naturais? Afinal, nem todos os cruzamentos podem ser desse tipo. Não obstante, se os alelos em cada par de genes forem aproximadamente iguais em frequência na população (p. ex., R_1 é quase tão comum quanto r_1), então pode ser dito que o cruzamento di-híbrido representa um cruzamento médio em relação a uma população na qual dois poligenes estão segregando.

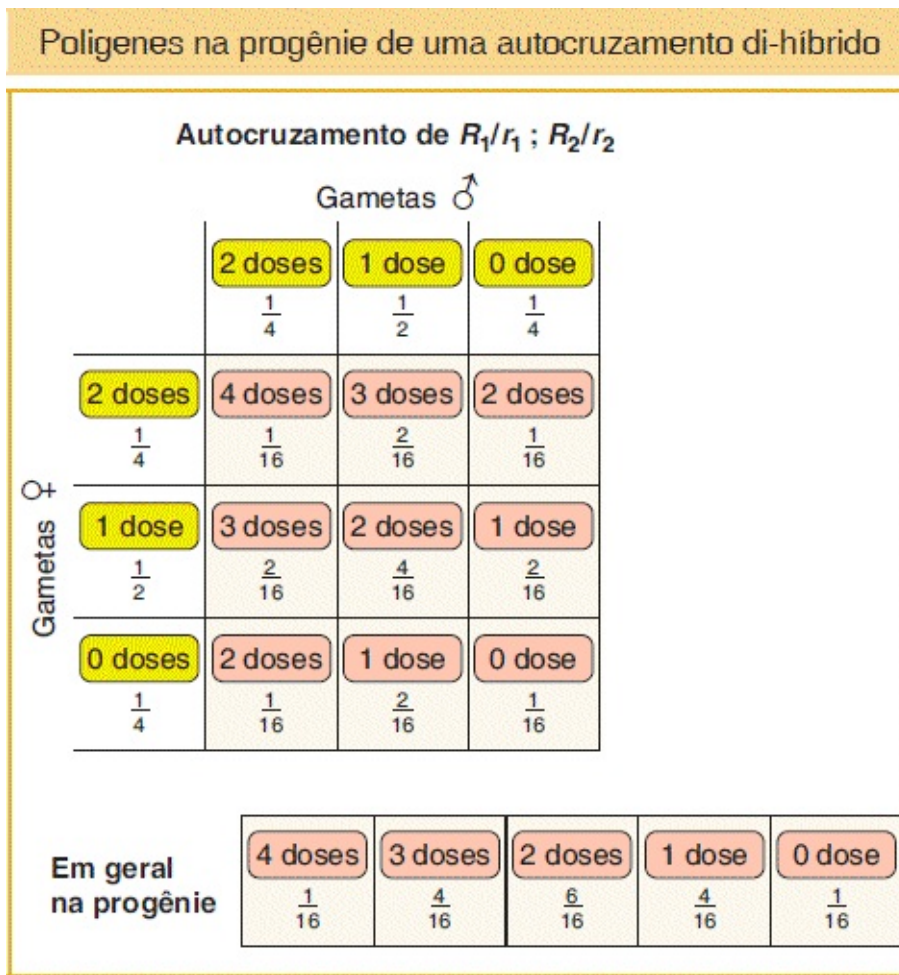


FIGURA 3.15 A progênie de um autocruzamento di-híbrido em relação a dois poligenes pode ser expressa como quantidades de “doses” alélicas aditivas.

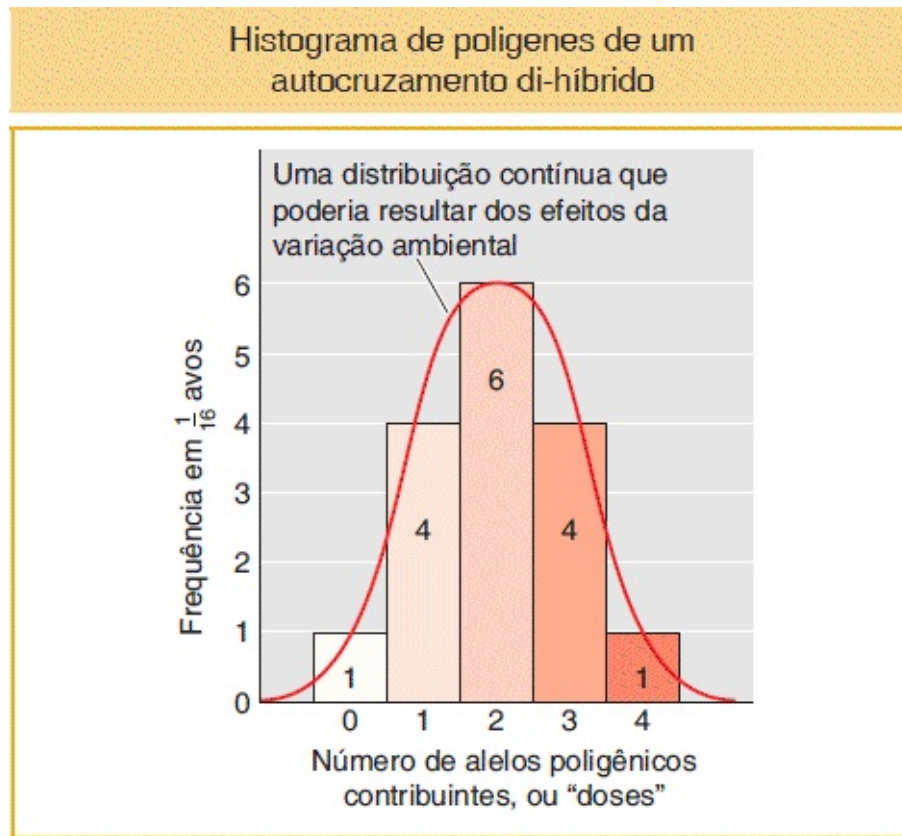


FIGURA 3.16 A progênie demonstrada na [Figura 3.15](#) pode ser representada como um histograma de frequência de alelos poligênicos contribuintes (“doses”).

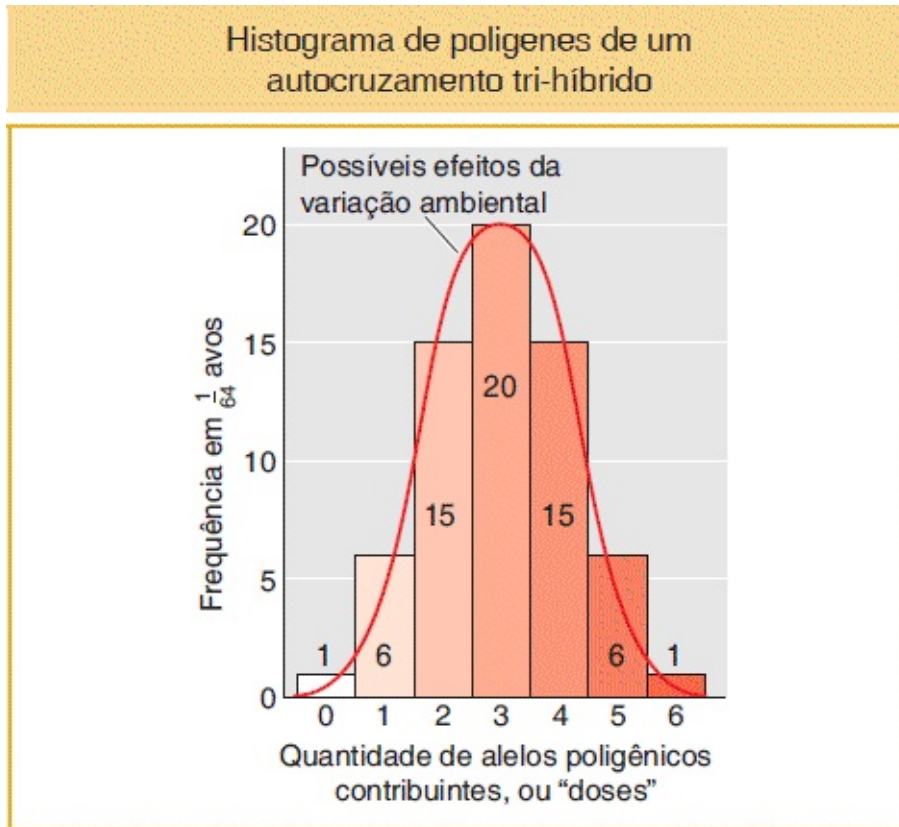


FIGURA 3.17 A progênie de um tri-híbrido poligênico pode ser representada por um gráfico de histograma de frequência de alelos poligênicos contribuintes ("doses").

A identificação de poligenes e a compreensão sobre como eles atuam e interagem são desafios importantes para os geneticistas no século 21. A identificação de poligenes será especialmente importante na medicina. Acredita-se que muitas doenças humanas comuns, tais como a aterosclerose e a hipertensão, apresentem um componente poligênico. Nesse caso, uma total compreensão sobre essas condições, que afetam grandes proporções de populações humanas, requer uma compreensão sobre esses poligenes, sua herança e função. Atualmente, diversas abordagens moleculares podem ser aplicadas à tarefa de encontrar poligenes. Consideraremos algumas nos capítulos subsequentes. Observe que os poligenes não são considerados uma classe funcional especial de genes. Eles são identificados como um grupo apenas no sentido em que apresentam alelos que contribuem para a variação contínua.

CONCEITO-CHAVE A variação e a distribuição dos poligenes pode contribuir para a variação contínua em uma população.

3.5 Genes de organelas | Herança independente do núcleo

Até agora, consideramos como os genes nucleares se distribuem independentemente em virtude de seus *loci* em diferentes cromossomos. Entretanto, embora o núcleo contenha a maior parte dos genes de um organismo eucariótico, um subconjunto distinto e especializado do genoma é encontrado nas mitocôndrias e, em plantas, também nos cloroplastos. Esses subconjuntos são herdados independentemente do genoma nuclear e, assim, constituem um caso especial de herança independente, por vezes denominada herança extranuclear.

As mitocôndrias e os cloroplastos são organelas especializadas localizadas no citoplasma. Elas contêm pequenos cromossomos circulares que carregam um subconjunto definido do genoma celular total. Os genes mitocondriais estão relacionados com a tarefa de produção de energia da mitocôndria, enquanto os genes dos cloroplastos são necessários para que o cloroplasto realize a sua função de fotossíntese. Entretanto, nenhuma organela é funcionalmente autônoma, tendo em vista que cada uma delas depende em grande parte dos genes nucleares para a sua função. O motivo pelo qual alguns dos genes necessários estão nas próprias organelas e outros estão no núcleo ainda é algo misterioso, que não será abordado aqui.

Outra peculiaridade dos genes das organelas é a grande quantidade de cópias presentes em uma célula. Cada organela tem muitas cópias por célula e, além disso, cada organela contém muitas cópias do seu cromossomo. Portanto, cada célula pode conter centenas ou milhares de cromossomos de organelas. Considere os cloroplastos, por exemplo, qualquer célula verde de uma planta apresenta muitos cloroplastos, e cada cloroplasto contém muitas moléculas idênticas de DNA circular, os assim denominados cromossomos de cloroplasto. Portanto, o

número de cromossomos de cloroplasto por célula pode ser da ordem de milhares e o número pode até mesmo variar um pouco de célula para célula. O DNA por vezes é observado acondicionado em estruturas suborganelares, denominadas *nucleoides*, que se tornam visíveis se usado um corante de ligação ao DNA (Figura 3.18). O DNA encontra-se dobrado dentro do nucleoide, mas não apresenta o tipo de helicoidização associada às histonas demonstrado pelos cromossomos nucleares. O mesmo arranjo é verdadeiro em relação ao DNA nas mitocôndrias. Por enquanto, presumiremos que todas as cópias de um cromossomo de organela dentro de uma célula são idênticas, mas posteriormente precisaremos relaxar essa presunção.

Célula demonstrando nucleoides dentro das mitocôndrias

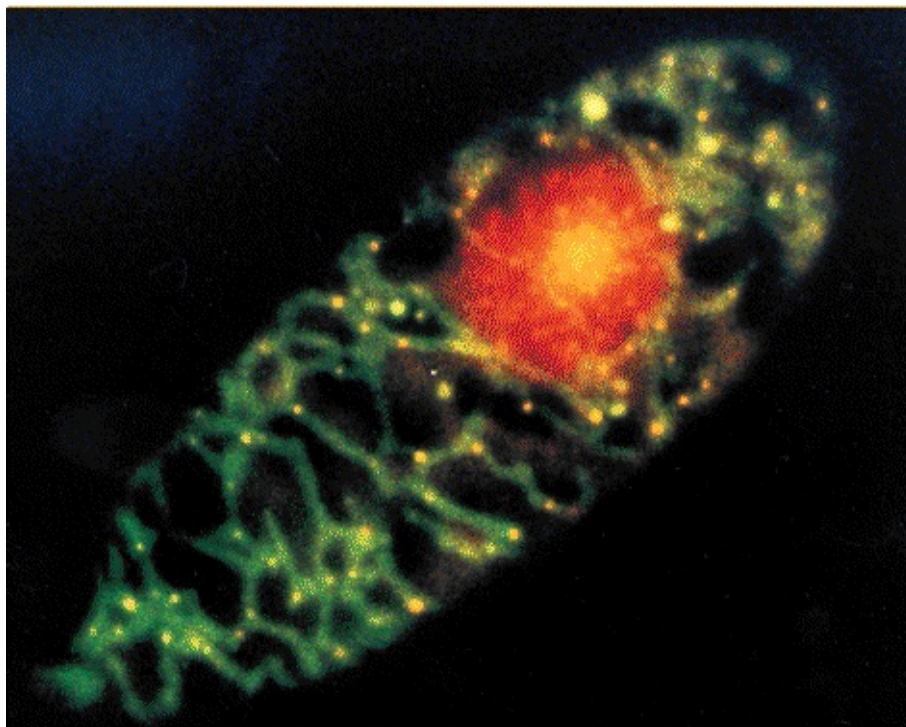


FIGURA 3.18 Coloração fluorescente de uma célula de *Euglena gracilis*. Com os corantes utilizados, o núcleo aparece em vermelho em virtude da fluorescência de grandes quantidades de DNA nuclear. As mitocôndrias fluorescem em verde e, dentro das mitocôndrias, as concentrações de DNA mitocondrial (nucleoides) fluorescem em amarelo. (De Y. Hayashi e K. Ueda, “The shape of mitochondria and the number of mitochondrial nucleoids during the cell cycle of *Euglena gracilis*”, *J. Cell Sci.* 93, 1989, 565. Foto por The Company of Biologists Ltd.)

Muitos cromossomos de organelas atualmente foram sequenciados. Exemplos de tamanho e espaçamento relativo dos genes no **DNA mitocondrial (mtDNA)** e no **DNA de cloroplasto (cpDNA)** estão demonstrados na [Figura 3.19](#). Os genes de organelas estão espaçados de modo muito próximo e, em alguns organismos, os genes de organelas podem conter segmentos não traduzidos denominados *íntrons*. Observe como a maior parte dos genes está relacionada com as reações químicas que ocorrem dentro da própria organela: a fotossíntese em cloroplastos e a fosforilação oxidativa em mitocôndrias.

Padrões de herança em organelas

Os genes de organelas demonstram seu próprio modo de herança especial, denominado **herança uniparental**: a progênie herda os genes de organelas exclusivamente de um dos genitores, mas não do outro. Na maior parte dos casos, o genitor é a mãe, um padrão denominado **herança materna**. Por que apenas a mãe? A resposta encontra-se no fato de que os cromossomos de organelas estão localizados no citoplasma e os gametas masculino e feminino não contribuem com o citoplasma igualmente para o zigoto. No que diz respeito aos genes nucleares, ambos os genitores contribuem igualmente para o zigoto. Entretanto, o ovócito contribui com a maior parte do citoplasma, enquanto o espermatozoide quase não contribui. Portanto, tendo em vista que as organelas estão localizadas no citoplasma, a genitora contribui com as organelas juntamente com o citoplasma, e essencialmente nenhum DNA de organela no zigoto é do genitor.

Algumas variantes fenotípicas são causadas por um alelo mutante de um gene de organela, e podemos utilizar esses mutantes para seguir os padrões da herança de organelas. Presumiremos temporariamente que o alelo mutante está presente em todas as cópias do cromossomo da organela, uma situação que, de fato, é observada com frequência. Em um cruzamento, o fenótipo variante será transmitido para a progênie se a variante utilizada for a genitora, mas não se for o genitor. Portanto, em geral, a herança citoplasmática demonstra o padrão a seguir:

Fêmea mutante × Macho do tipo selvagem → Toda a progênie mutante

Fêmea do tipo selvagem × Macho mutante → Toda a progênie do tipo

selvagem

De fato, esse padrão de herança é diagnóstico da herança de organelas nos casos em que a localização genômica de um alelo mutante não é conhecida.

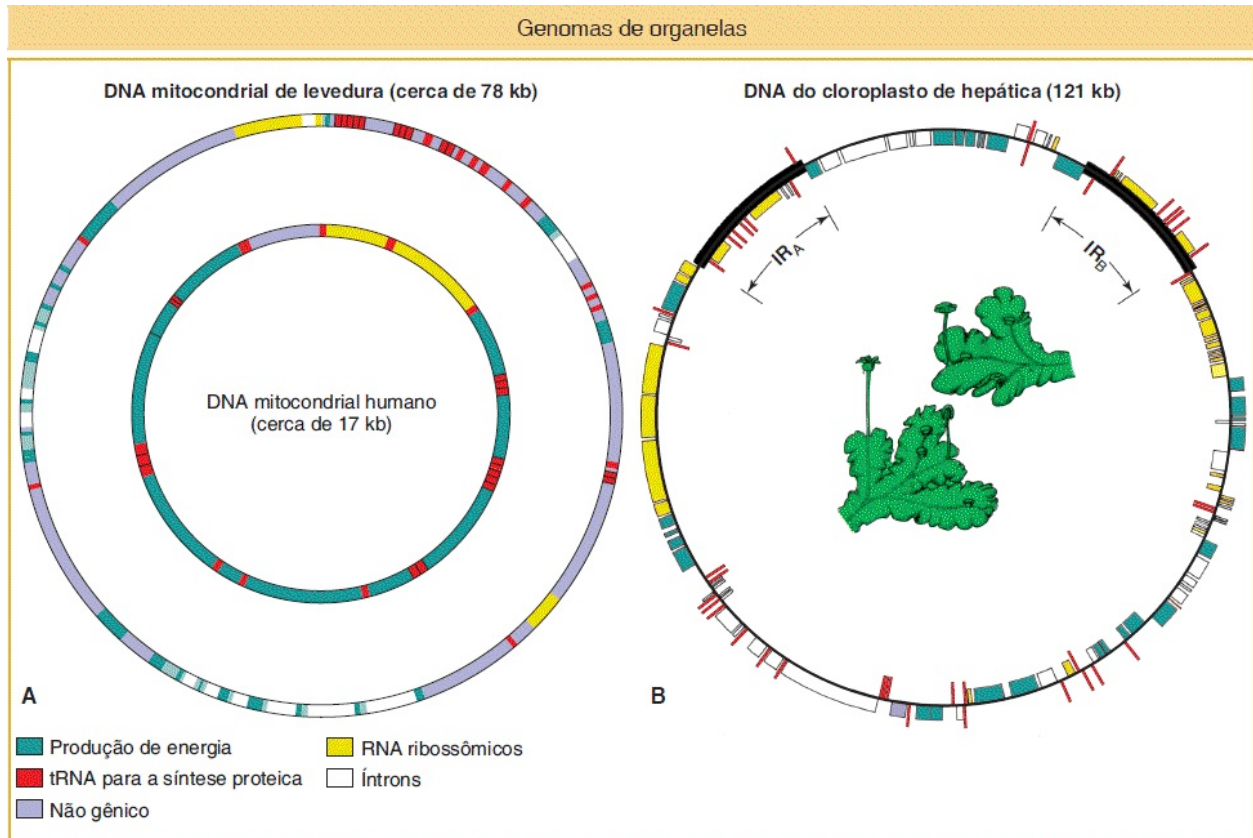


FIGURA 3.19 Mapas de DNA em relação a mitocôndrias e cloroplastos. Muitos dos genes de organelas codificam proteínas que realizam as funções de produção de energia destas organelas (verdes), enquanto outros (vermelhos e laranja) atuam na síntese proteica. A. Mapas de mtDNA de levedura e humano. (Observe que o mapa humano não está desenhado na mesma escala que o mapa de levedura.) B. O genoma de cloroplasto de 121 kb da planta *Marchantia polymorpha*. Os genes demonstrados no mapa estão transcritos em sentido horário e os do lado de fora estão transcritos em sentido anti-horário. IR_A e IR_B indicam repetições invertidas. O desenho superior no centro do mapa ilustra uma planta *Marchantia* do sexo masculino; o desenho inferior ilustra uma planta do sexo feminino. (Dados de K. Umesono e H. Ozeki, *Trends Genet.* 3, 1987.)

A herança materna pode ser claramente demonstrada em determinados mutantes de fungos. Por exemplo, no fungo *Neurospora*, um mutante denominado *poky* apresenta um fenótipo de crescimento lento. Pode-se cruzar *Neurospora* de tal

modo que um genitor atue como a genitora materna, contribuindo com o citoplasma (ver [Figura 3.9](#)). Os resultados dos cruzamentos recíprocos a seguir sugerem que o gene mutante está localizado nas mitocôndrias (os fungos não apresentam cloroplastos):

Fêmea *poky* × Macho do tipo selvagem →

Toda a progênie *poky*

Fêmea do tipo selvagem × Macho *poky* →

Toda a progênie do tipo selvagem

O sequenciamento demonstrou que o fenótipo *poky* é causado por uma mutação de um gene de RNA ribossômico no mtDNA. A sua herança está demonstrada diagramaticamente na [Figura 3.20](#). O cruzamento inclui uma diferença alélica (*ad* e *ad*⁺) em um gene nuclear adicional ao *poky*; observe como a herança mendeliana do gene nuclear é independente da herança materna do fenótipo *poky*.

CONCEITO-CHAVE Os fenótipos variantes causados por mutações no DNA de organelas citoplasmáticas em geral são herdados de modo materno e independente dos padrões mendelianos demonstrados pelos genes nucleares.

Segregação citoplasmática

Em alguns casos, as células contêm misturas de organelas mutantes e normais. Essas células são denominadas *cytohets* ou *heteroplasmons*. Nessas misturas, pode ser detectado um tipo de **segregação citoplasmática**, no qual os próprios dois tipos se distribuem em diferentes células-filhas. O processo muito provavelmente tem origem na divisão aleatória das organelas múltiplas durante a divisão celular. As plantas fornecem um bom exemplo. Muitos casos de folhas brancas são causados por mutações nos genes dos cloroplastos que controlam a produção e a deposição do pigmento verde clorofila. Tendo em vista que a clorofila é necessária para que uma planta viva, esse tipo de mutação é letal, e as plantas com folhas brancas não podem ser obtidas para cruzamentos

experimentais. Entretanto, algumas plantas são variegadas, contendo manchas verdes e brancas, e essas plantas são viáveis. Portanto, as plantas variegadas proporcionam um modo para demonstrar a segregação citoplasmática.

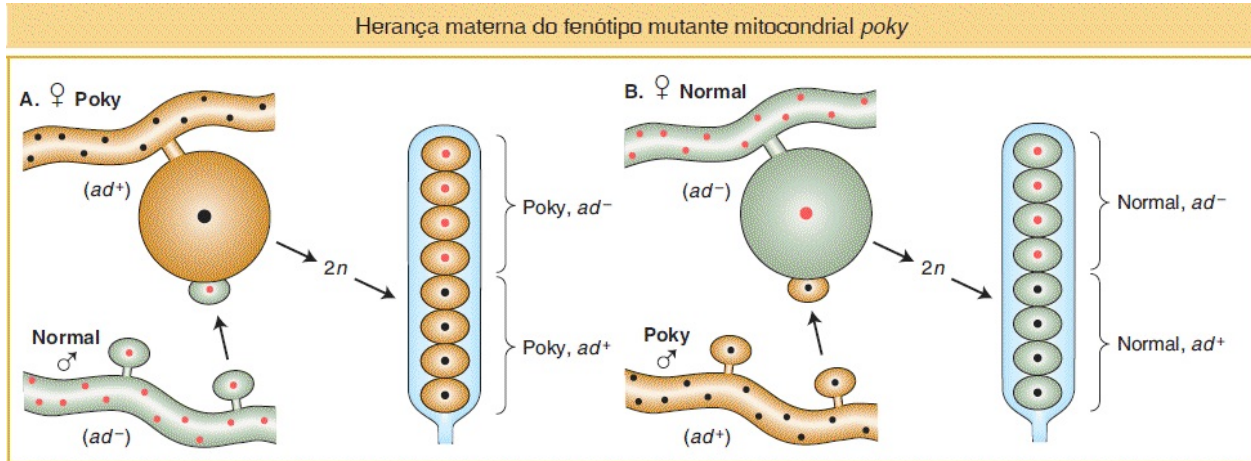


FIGURA 3.20 Cruzamentos recíprocos de *Neurospora poky* e do tipo selvagem produzem resultados diferentes, tendo em vista que um genitor diferente contribui com o citoplasma. A genitora contribui com a maior parte do citoplasma das células da progênie. O *sombreamento em marrom* representa o citoplasma com mitocôndrias que contêm a mutação *poky* e o *sombreamento em verde* representa o citoplasma com mitocôndrias do tipo selvagem. Observe que toda a progênie na parte **A** é *poky*, enquanto toda a progênie na parte **B** é normal. Portanto, ambos os cruzamentos demonstram herança materna. O gene nuclear com os alelos ad^+ (preto) e ad^- (vermelho) é utilizado para ilustrar a segregação dos genes nucleares na proporção mendeliana de 1:1 esperada para este organismo haploide.

A planta maravilha na [Figura 3.21](#) exibe um fenótipo comumente observado de folhas e ramos variegados, que demonstra a herança de um alelo mutante de um gene de cloroplasto. O alelo mutante faz com que os cloroplastos sejam brancos; por sua vez, a cor dos cloroplastos determina a cor das células e, portanto, a cor dos ramos compostos por aquelas células. Os ramos variegados são mosaicos de células todas verdes e todas brancas. As flores podem se desenvolver em ramos verdes, brancos ou variegados, e os genes de cloroplasto nas células de uma flor são aqueles do ramo no qual ela cresce. Portanto, em um cruzamento ([Figura 3.22](#)), o gameta materno dentro da flor (o ovócito) determina a cor das folhas e dos ramos das plantas da progênie. Por exemplo, se um ovócito for de uma flor em um ramo verde, toda a progênie será verde, independentemente da origem do pólen. Um ramo branco apresentará cloroplastos brancos, e as plantas da

progênie resultantes serão brancas. (Em virtude da letalidade, os descendentes brancos não viveriam além do estágio de muda.)

Os zigotos variegados (parte inferior da [Figura 3.22](#)) demonstram segregação citoplasmática. Essa progênie variegada tem origem em ovócitos que são *cytohets*. Curiosamente, quando um referido zigoto se divide, os cloroplastos brancos e verdes com frequência segregam; ou seja, eles próprios se dividem em células separadas, produzindo os setores verdes e brancos distintos que causam a variação nos ramos. Portanto, aqui está uma demonstração direta da segregação citoplasmática.

Tendo em vista que uma célula é uma população de moléculas de organelas, como é possível a obtenção de uma célula mutante “pura”, que contém apenas cromossomos mutantes? Muito provavelmente, mutantes puros são criados em células assexuadas, como segue. As variantes surgem por mutação de um único gene em um único cromossomo. Em seguida, em alguns casos, o cromossomo que contém a mutação apresenta aumento aleatório da frequência na população dentro da célula. Esse processo é denominado *deriva genética aleatória*. Uma célula que é um *cytohet* pode apresentar, digamos, 60% de cromossomos *A* e 40% de cromossomos *a*. Quando essa célula se divide, por vezes todos os cromossomos *A* dirigem-se para uma célula-filha, e todos os cromossomos *a* para a outra (novamente, ao acaso). Com mais frequência, essa separação requer diversas gerações subsequentes de divisão celular para ser completada ([Figura 3.23](#)). Portanto, como resultado desses eventos ao acaso, ambos os alelos são expressos em diferentes células-filhas, e essa separação continuará nos descendentes dessas células. Observe que a segregação citoplasmática não é um processo mitótico; ela ocorre na divisão das células assexuadas, mas não está relacionada com a mitose. Em cloroplastos, a segregação citoplasmática é um mecanismo comum para a produção de plantas variegadas (verdes e brancas), conforme já mencionado. Em mutantes de fungos, tal como o mutante *poky* de *Neurospora*, a mutação original em uma molécula de mtDNA necessariamente acumulou e sofreu segregação citoplasmática para produzir a linhagem que expressa os sintomas *poky*.

Folhas variegadas causadas por uma mutação no cpDNA

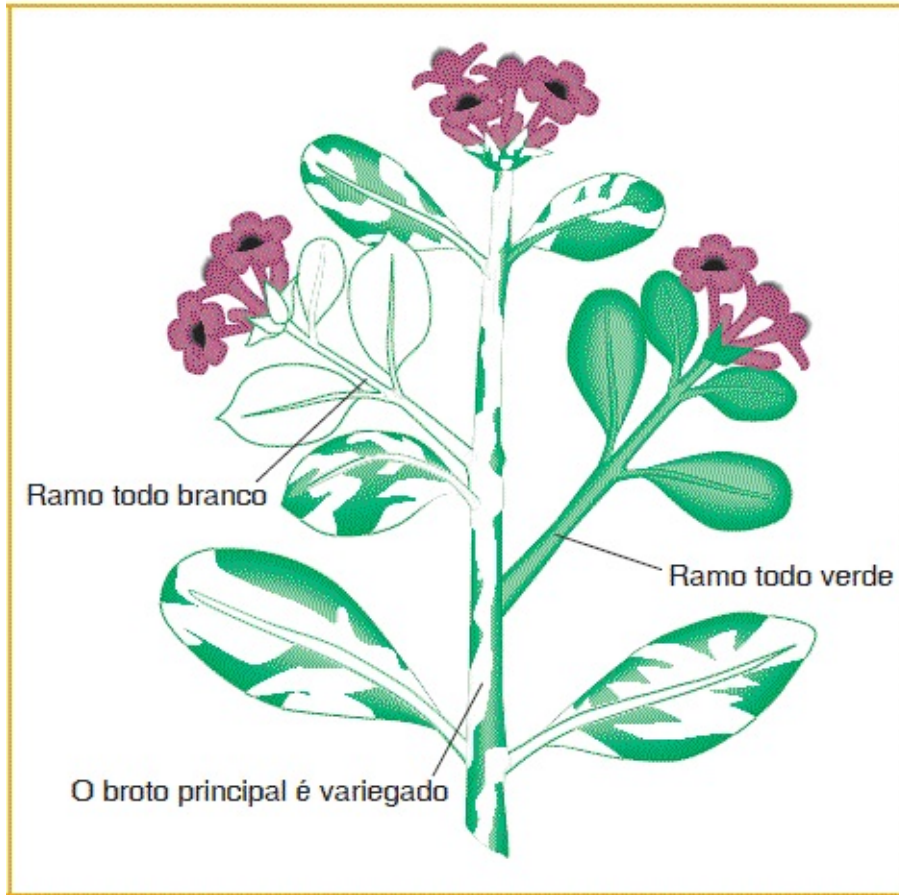


FIGURA 3.21 Variação das folhas na *Mirabilis jalapa*, a planta maravilha. As flores podem se formar em qualquer ramo (*variegado*, *verde* ou *branco*) e ser utilizadas em cruzamentos.

Cruzamentos com a utilização de flores de uma planta variegada

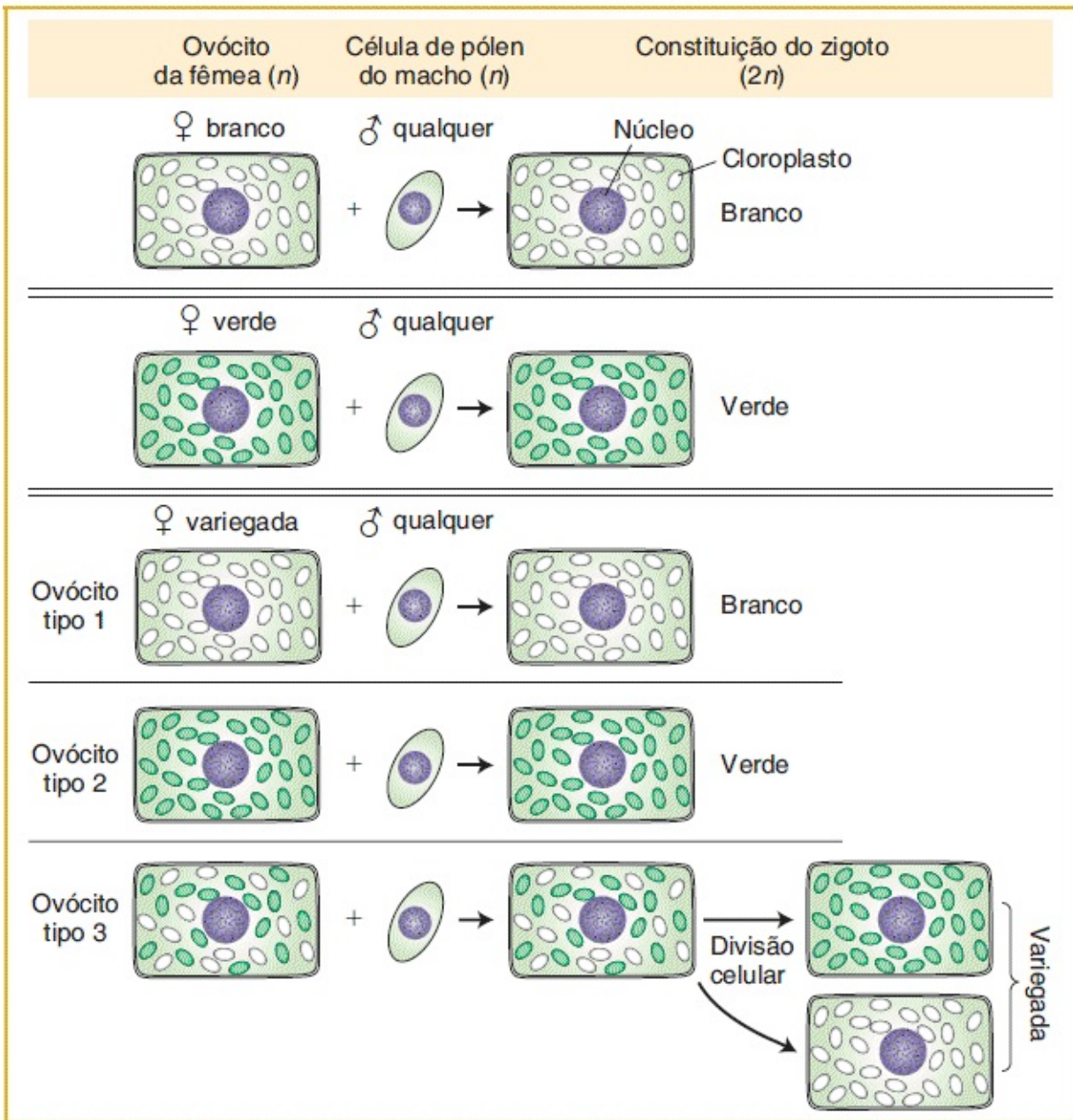


FIGURA 3.22 Os resultados dos cruzamentos da *Mirabilis jalapa* podem ser explicados pela herança autônoma dos cloroplastos. As esferas grandes e escuras representam os núcleos. Os corpos menores representam os cloroplastos, sejam verdes ou brancos. Presume-se que cada ovócito contenha muitos cloroplastos, e presume-se que cada célula de pólen não contenha cloroplastos. Os primeiros dois cruzamentos exibem herança materna estrita. Entretanto, se o ramo materno for variegado, podem resultar três tipos de zigotos, dependendo de o ovócito conter apenas cloroplastos brancos, apenas verdes, ou ambos, verdes e brancos. No último caso, o zigoto resultante pode produzir ambos os tecidos verde e branco e, assim, resulta uma planta variegada.

CONCEITO-CHAVE As populações de organelas que contêm misturas de dois cromossomos geneticamente distintos com frequência demonstram segregação dos dois tipos nas células-filhas na divisão celular. Esse processo é denominado segregação citoplasmática.

Em determinados sistemas especiais, tal como em fungos e em algas, foram obtidos *cytohets* que são “di-híbridos” (digamos, *AB* em um cromossomo de organela e *ab* em outro). Nos referidos casos, podem ocorrer processos raros semelhantes ao *crossing*, mas tal ocorrência tem de ser considerada um fenômeno genético menor.

CONCEITO-CHAVE Alelos em cromossomos de organelas:

1. Em cruzamentos sexuais, são herdados de apenas um genitor (em geral do sexo feminino) e, portanto, não demonstram proporções de segregação do tipo nuclear que os genes nucleares demonstram.
2. Em células assexuadas, podem demonstrar segregação citoplasmática.
3. Em células assexuadas, ocasionalmente há processos análogos ao *crossing over*.

Mutações citoplasmáticas em humanos

Existem mutações citoplasmáticas em humanos? Alguns heredogramas humanos demonstram a transmissão de distúrbios raros apenas por meio das mulheres e nunca por meio dos homens. Esse padrão sugere fortemente a herança citoplasmática e aponta para uma mutação no mtDNA como o motivo para o fenótipo. A doença MERFF (epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rotas) é um referido fenótipo, que resulta de uma alteração de uma base no mtDNA. É uma doença que afeta os músculos, mas os sintomas também incluem distúrbios oculares e auditivos. Outro exemplo é a síndrome de Kearns-Sayre, uma constelação de sintomas que afeta olhos, coração, músculos e cérebro, que é causada pela perda de parte do mtDNA. Em alguns desses casos, as células de uma pessoa afetada contêm misturas de cromossomos normais e mutantes, e as

proporções de cada um que são transmitidas para a progênie podem variar conforme resultado da segregação citoplasmática. As proporções em uma pessoa também podem variar em diferentes tecidos ou ao longo do tempo. O acúmulo de determinados tipos de mutações mitocondriais ao longo do tempo tem sido proposto como uma possível causa de envelhecimento.

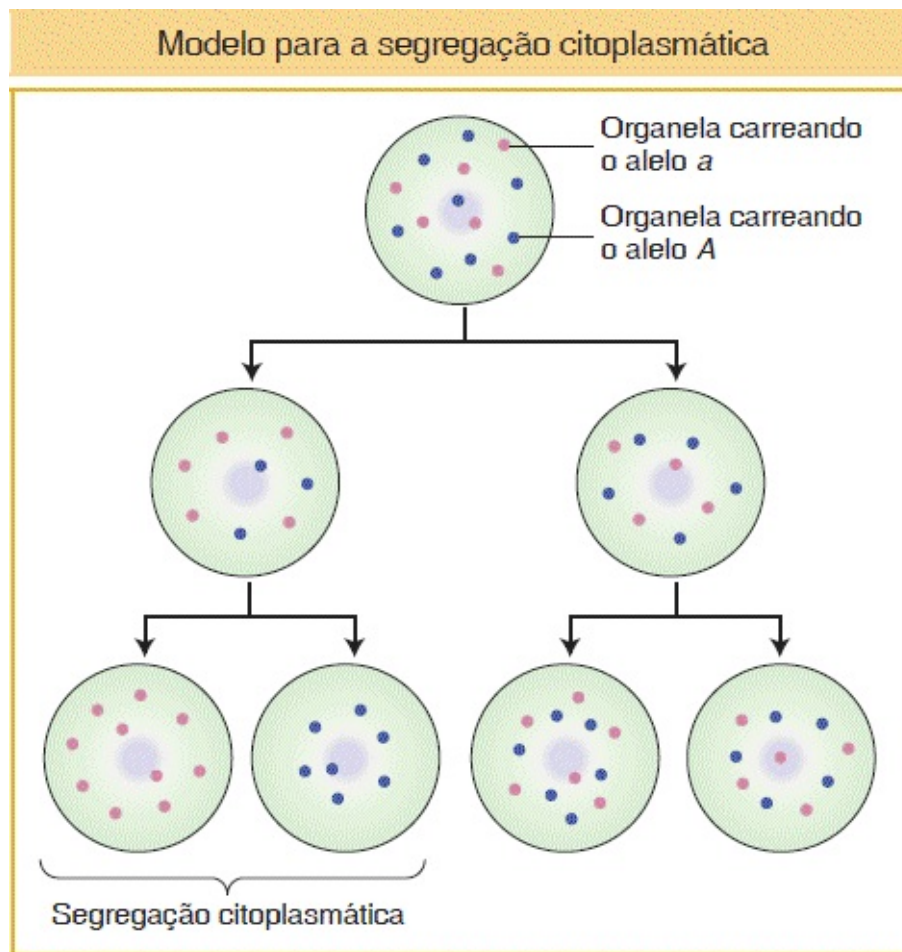


FIGURA 3.23 Ao acaso, organelas geneticamente distintas podem segregar para células separadas em diversas divisões celulares sucessivas. Os *pontos vermelhos* e *azuis* representam organelas geneticamente distinguíveis, tais como mitocôndrias com e sem uma mutação.

A [Figura 3.24](#) demonstra algumas das mutações em genes mitocondriais humanos que podem levar à doença quando, por meio de deriva aleatória e segregação citoplasmática, aumentam em frequência até uma tal medida que a função celular é comprometida. A herança de uma doença mitocondrial humana

está demonstrada na [Figura 3.25](#). Observe que a condição sempre é transmitida para a descendência pelas mães, e nunca pelos pais. Ocasionalmente, a mãe terá um filho não afetado (não demonstrado), provavelmente em virtude da segregação citoplasmática no tecido que forma o gameta.

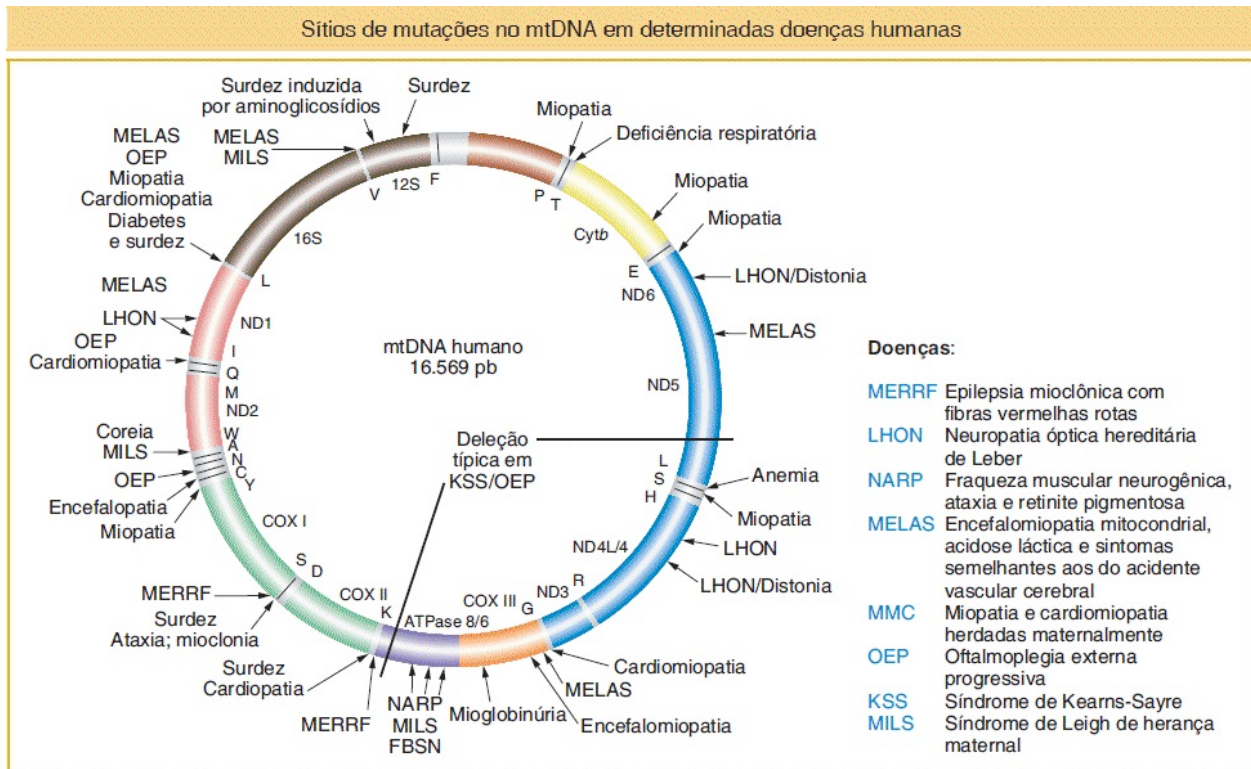


FIGURA 3.24 Este mapa do mtDNA humano demonstra *loci* de mutações que levam a citopatias. Os genes de RNA transportador estão representados por abreviações de aminoácidos de letra única: ND = NADH desidrogenase; COX = Citocromo C oxidase; e 12S e 16S fazem referência aos RNA ribossômicos. (Dados de S. DiMauro *et al.*, “Mitochondria in Neuromuscular Disorders”, *Biochim. Biophys. Acta* 1366, 1998, 199-210.)

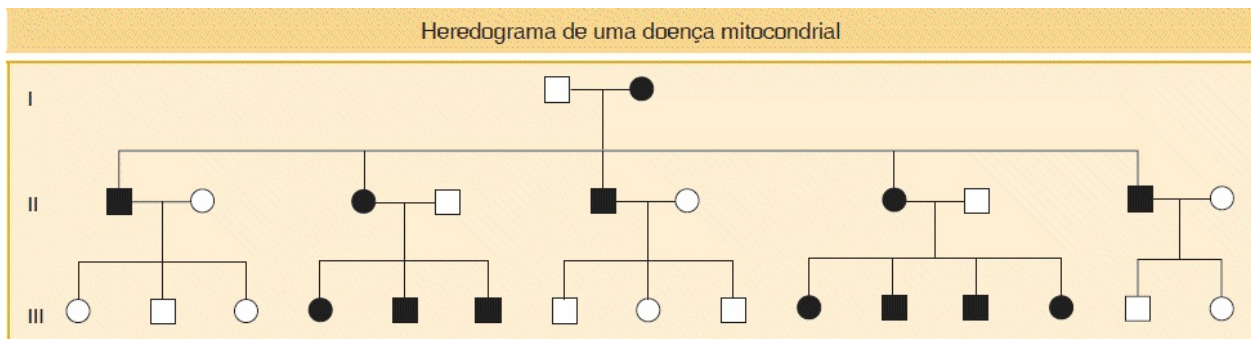


FIGURA 3.25 Este heredograma demonstra que uma doença mitocondrial humana é herdada apenas da mãe.

mtDNA em estudos evolutivos

As diferenças e as semelhanças das sequências de mtDNA homólogas entre as espécies foram utilizadas extensivamente para construir árvores evolutivas. Além disso, foi possível introduzir alguns organismos extintos em árvores evolutivas com a utilização de sequências de mtDNA obtidas dos remanescentes de organismos extintos, tais como peles e ossos em museus. O mtDNA evolui relativamente rápido e assim essa abordagem tem sido mais útil no traçado da evolução recente, tal como a evolução de humanos e outros primatas. Um achado-chave é que a “raiz” da árvore do mtDNA humano está na África, sugerindo que o *Homo sapiens* teve origem na África e a partir de lá se dispersou por todo o mundo (ver [Capítulo 18](#)).

RESUMO

A pesquisa genética e o cultivo de plantas e a criação de animais com frequência necessitam da síntese de genótipos que são combinações complexas de alelos de diferentes genes. Os referidos genes podem estar no mesmo cromossomo ou em cromossomos diferentes; o último é o assunto principal deste capítulo.

No caso mais simples — um di-híbrido em relação ao qual os dois pares de genes estão em pares de cromossomos diferentes — cada par de genes demonstra segregação igual na meiose, conforme previsto pela primeira lei de Mendel. Tendo em vista que no núcleo as fibras do fuso se ligam aleatoriamente aos centrômeros na meiose, os dois pares de genes são separados independentemente dentro dos produtos meióticos. Esse princípio de segregação independente é denominado segunda lei de Mendel, tendo em vista que Mendel foi o primeiro a observá-lo. A partir de um di-híbrido $A/a ; B/b$, são produzidos quatro genótipos de produtos meióticos, $A; B$, $A; b$, $a; B$ e $a; b$, todos a uma frequência igual de 25% cada. Portanto, em um cruzamento-teste de um di-híbrido com um recessivo duplo, as proporções fenotípicas da progênie também são de 25% (uma proporção de 1:1:1:1). Se um referido di-híbrido é autofecundado, as classes

fenotípicas na progênie são $A/-$; $B/-$, $A/-$; b/b , a/a ; $B/-$ e a/a ; b/b . As proporções de 1:1:1:1 e 9:3:3:1 são ambas diagnósticas da segregação independente.

Genótipos mais complexos, compostos por genes de distribuição independente, podem ser tratados como extensões do caso de segregação monogênica. As proporções genótípicas, fenotípicas ou gaméticas em geral são calculadas por meio da aplicação da regra do produto — ou seja, por meio da multiplicação das proporções relevantes de genes individuais. A probabilidade de ocorrência de qualquer uma das diversas categorias da progênie é calculada por meio da aplicação da regra da soma — ou seja, por meio da adição de suas probabilidades individuais. No tipo mnemônico, a regra do produto lida com “A E B”, enquanto a regra da soma lida com “A’ OU A””. O teste do χ^2 pode ser utilizado para testar se as proporções observadas das classes na análise genética estão conforme as expectativas de uma hipótese genética, tal como uma hipótese de herança monogênica ou digênica. Se um valor de probabilidade inferior a 5% for calculado, a hipótese tem de ser rejeitada.

Gerações sequenciais de autocruzamento aumentam as proporções de homozigotos, de acordo com os princípios da segregação igual e da segregação independente (se os genes estiverem em cromossomos diferentes). Portanto, o autocruzamento é utilizado para criar linhagens puras complexas com combinações de mutações desejáveis.

A distribuição independente dos cromossomos na meiose pode ser observada citologicamente por meio da utilização de pares de cromossomos heteromórficos (aqueles que demonstram uma diferença estrutural). Os cromossomos X e Y são um referido caso, mas outros casos mais raros podem ser observados e utilizados para essa demonstração. A distribuição independente dos genes no nível de meiócitos únicos pode ser observada nos fungos ascomicetos, tendo em vista que os ascos demonstram os dois tipos alternativos de segregações em frequências iguais.

Uma das principais funções da meiose é produzir recombinantes, novas combinações de alelos dos genótipos haploides que se uniram para formar o meiócito. A distribuição independente é a principal fonte de recombinantes. Em

um cruzamento-teste de di-híbridos que demonstra distribuição independente, a frequência de recombinantes será de 50%.

Características métricas, tais como a intensidade da cor, demonstram uma distribuição contínua em uma população. Distribuições contínuas podem ter por base uma variação ambiental, alelos variantes de genes múltiplos ou uma combinação de ambos. Um modelo genético simples propõe que alelos ativos de diversos genes (denominados poligenes) contribuem de modo mais ou menos aditivo para o caractere métrico. Em uma análise da progênie a partir do autocruzamento de um indivíduo multiplamente heterozigoto, o histograma que demonstra a proporção de cada fenótipo se aproxima de uma curva sinusoidal típica da variação contínua.

Os pequenos subconjuntos do genoma observados em mitocôndrias e cloroplastos são herdados independentemente do genoma nuclear. Mutantes nesses genes de organelas com frequência demonstram herança materna, juntamente com o citoplasma, que é a localização dessas organelas. Em citoplasmas geneticamente mistos (*cytohets*), os dois genótipos (digamos, do tipo selvagem e mutante) com frequência se separam em diferentes células-filhas por meio de um processo pouco compreendido denominado segregação citoplasmática. A mutação mitocondrial em seres humanos resulta em doenças que demonstram segregação citoplasmática nos tecidos corporais e herança materna em um cruzamento.

TERMOS-CHAVE

[cruzamento di-híbrido](#)

[di-híbrido](#)

[DNA de cloroplasto \(cpDNA\)](#)

[DNA mitocondrial \(mtDNA\)](#)

[herança materna](#)

[herança uniparental](#)

[lei da segregação independente \(segunda lei de Mendel\)](#)

[locus de traço quantitativo \(QTL\)](#)

poligene (*locus* de traço quantitativo)
recombinação
recombinação meiótica
recombinante
regra da soma
regra do produto
segregação citoplasmática
segregação (distribuição) independente
teste do qui-quadrado
vigor híbrido

PROBLEMAS RESOLVIDOS

Problema resolvido 1. Duas moscas *Drosophila* que apresentavam asas normais (transparentes e longas) foram cruzadas. Na progênie, apareceram dois fenótipos novos: asas pardas (que apresentam um aspecto semiopaco) e asas aparadas (com extremidades quadradas). A progênie foi como segue:

Fêmeas	Machos
179 transparentes e longas	92 transparentes e longas
58 transparentes e aparadas	89 pardas e longas
	28 transparentes e aparadas
	31 pardas e aparadas

- Forneça uma explicação cromossômica para esses resultados, demonstrando os genótipos cromossômicos dos genitores e de todas as classes de progênie sob o seu modelo.
- Desenhe um teste para o seu modelo.

Solução

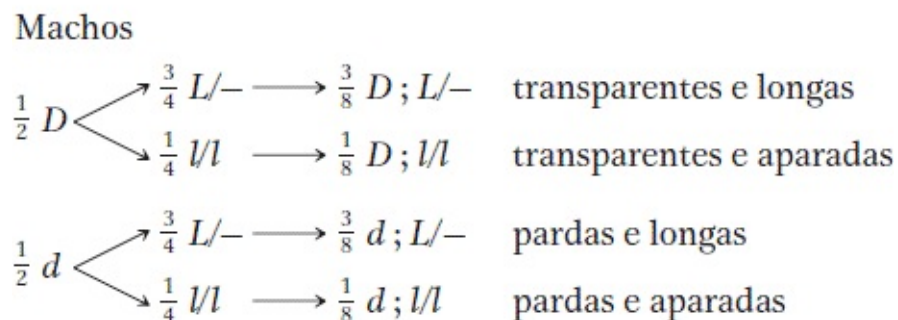
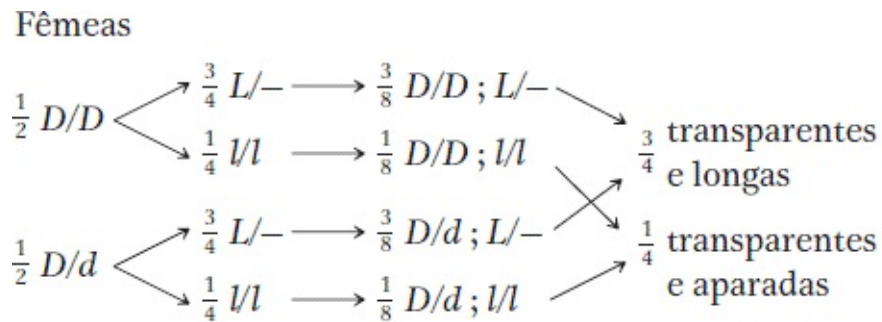
a. O primeiro passo é declarar quaisquer características interessantes dos dados. A primeira característica surpreendente é o aparecimento de dois fenótipos novos. Encontramos o fenômeno no [Capítulo 2](#), onde ele foi explicado como alelos recessivos mascarados por seus correspondentes dominantes. Assim, primeiramente poderíamos supor que uma ou ambas as moscas genitoras apresentam alelos recessivos de dois genes diferentes. Essa inferência é fortalecida pela observação de que parte da progênie expressa apenas um dos fenótipos novos. Se os novos fenótipos sempre apareceram em conjunto, podemos supor que o mesmo alelo recessivo determina ambos.

Entretanto, a outra característica surpreendente dos dados, que não conseguimos explicar por meio da utilização dos princípios mendelianos do [Capítulo 2](#), é a diferença óbvia entre os sexos: embora existam quantidades aproximadamente iguais de machos e fêmeas, os machos se situam dentro de quatro classes fenotípicas, mas as fêmeas constituem apenas duas. Esse fato deve sugerir imediatamente algum tipo de herança ligada ao sexo. Quando estudamos os dados, observamos que os fenótipos longos e aparados estão se segregando em ambos machos e fêmeas, mas apenas os machos apresentam o fenótipo pardo. Essa observação sugere que a herança da transparência das asas difere da herança do formato das asas. Primeiramente, longas e aparadas são observadas a uma proporção de 3:1 em ambos machos e fêmeas. Essa proporção pode ser explicada se ambos os genitores forem heterozigotos em relação a um gene autossômico; podemos representá-los como L/l , em que L faz referência a longas e l faz referência a aparadas.

Tendo realizado essa análise parcial, observamos que apenas a herança da transparência das asas está associada ao sexo. A possibilidade mais óbvia é de que os alelos em relação a transparente (D) e parda (d) estejam no cromossomo X, pois vimos no [Capítulo 2](#) que a localização dos genes nesse cromossomo proporciona padrões de herança correlacionados com o sexo. Se essa sugestão for verdadeira, a fêmea genitora tem de ser aquela que porta o alelo d , tendo em vista que, se o macho apresentasse o d , ele teria sido pardo, sendo que nos é informado que ele apresentava asas transparentes. Portanto, a genitora do sexo feminino seria D/d e o macho, D . Vejamos se essa sugestão funciona: se ela for

verdadeira, toda a progênie do sexo feminino herdaria o alelo D de seu pai e, assim, todas seriam aladas e transparentes, conforme foi observado. Metade dos filhos seria D (transparentes) e metade, d (pardas), o que também foi observado.

Assim, em geral, podemos representar a genitora como $D/d; L/l$ e o genitor como $D; L/l$. Então, a progênie seria:



b. Em geral, um bom modo de testar um referido modelo é realizar um cruzamento e prever o desfecho. Mas qual cruzamento? Devemos prever algum tipo de proporção na progênie e, assim, é importante realizar um cruzamento a partir do qual uma proporção fenotípica única possa ser esperada. Observe que a utilização de uma descendente como genitora não atenderia as nossas necessidades: não podemos dizer, a partir da observação do fenótipo de quaisquer dessas fêmeas, qual é o seu genótipo. Uma fêmea com asas transparentes pode ser D/D ou D/d , e uma com asas longas pode ser L/L ou L/l . Seria bom cruzar a fêmea parental do cruzamento original com um filho pardo e aparado, tendo em vista que os genótipos totais de ambos estão especificados sob o modelo que criamos. De acordo com o nosso modelo, esse cruzamento é:

$$D/d; L/l \times d; l/l$$

A partir desse cruzamento, prevemos:

Fêmeas

$$\frac{1}{2} D/d \begin{cases} \rightarrow \frac{1}{2} L/l \longrightarrow \frac{1}{4} D/d ; L/l \\ \rightarrow \frac{1}{2} l/l \longrightarrow \frac{1}{4} D/d ; l/l \end{cases}$$

$$\frac{1}{2} d/d \begin{cases} \rightarrow \frac{1}{2} L/l \longrightarrow \frac{1}{4} d/d ; L/l \\ \rightarrow \frac{1}{2} l/l \longrightarrow \frac{1}{4} d/d ; l/l \end{cases}$$

Machos

$$\frac{1}{2} D \begin{cases} \rightarrow \frac{1}{2} L/l \longrightarrow \frac{1}{4} D ; L/l \\ \rightarrow \frac{1}{2} l/l \longrightarrow \frac{1}{4} D ; l/l \end{cases}$$

$$\frac{1}{2} d \begin{cases} \rightarrow \frac{1}{2} L/l \longrightarrow \frac{1}{4} d ; L/l \\ \rightarrow \frac{1}{2} l/l \longrightarrow \frac{1}{4} d ; l/l \end{cases}$$

Problema resolvido 2. Considere três ervilhas amarelas e lisas, rotuladas A, B e C. Cada uma foi cultivada até uma planta e cruzada com uma planta cultivada a partir de uma ervilha verde rugosa. Exatamente 100 ervilhas originárias de cada cruzamento foram separadas em classes fenotípicas, como segue:

- A: 51 amarelas e lisas
 49 verdes e lisas
- B: 100 amarelas e lisas
- C: 24 amarelas e lisas
 26 amarelas e rugosas
 25 verdes e lisas

25 verdes e rugosas

Quais eram os genótipos de A, B e C? (Utilize símbolos gênicos de sua própria escolha; assegure-se de definir cada um deles.)

Solução

Observe que cada um dos cruzamentos é:

Amarela e lisa \times Verde e rugosa \rightarrow Progênie

Tendo em vista que A, B e C foram todas cruzadas com a mesma planta, todas as diferenças entre as três populações de progênie têm de ser atribuíveis às diferenças nos genótipos subjacentes a A, B e C.

Você pode relembrar muito a respeito dessas análises a partir do capítulo, o que é bom, mas vejamos quanto podemos deduzir a partir dos dados. O que dizer a respeito da dominância? O cruzamento-chave para a dedução da dominância é B. Aqui, o padrão de herança é:

Amarela e lisa \times Verde e rugosa \rightarrow Todas amarelas e lisas

Assim, amarela e lisa têm de ser fenótipos dominantes, tendo em vista que a dominância é literalmente definida pelo fenótipo de um híbrido. Agora sabemos que o genitor verde e rugoso utilizado em cada cruzamento tem de ser totalmente recessivo; temos uma situação muito conveniente, tendo em vista que ela significa que cada cruzamento é um cruzamento-teste, que em geral é o tipo de cruzamento mais informativo.

Voltando para a progênie de A, observamos uma proporção de 1:1 em relação a amarelas e verdes. Essa proporção é uma demonstração da primeira lei de Mendel (segregação igual) e demonstra que, em relação à característica da cor, o cruzamento foi obrigatoriamente heterozigoto \times homozigoto recessivo. Deixando Y representar amarela e y representar verde, temos:

$Y/y \times y/y \rightarrow Y/y$ (amarelas) $\rightarrow y/y$ (verdes)

Em relação ao formato, tendo em vista que toda a progênie é lisa, o cruzamento foi necessariamente homozigoto dominante \times homozigoto recessivo. Deixando R representar lisas e r representar rugosas, temos:

$$R/R \times r/r \rightarrow R/r \text{ (lisas)}$$

Combinando as duas características, temos:

$$Y/y; R/R \times y/y; r/r \rightarrow Y/y; R/r, y/y; R/r$$

Agora, o cruzamento B está claro e tem de ser:

$$Y/Y; R/R \times y/y; r/r \rightarrow Y/y; r/r$$

tendo em vista que qualquer heterozigosidade na ervilha B teria dado origem a diversos fenótipos na progênie, não apenas um.

O que dizer sobre C? Aqui, observamos uma proporção de 50 amarelas:50 verdes (1:1) e uma proporção de 49 lisas:51 rugosas (também 1:1). Assim, ambos os genes na ervilha C são obrigatoriamente heterozigotos, e o cruzamento C foi:

$$Y/y; R/r \times y/y; r/r$$

que é uma boa demonstração da segunda lei de Mendel (distribuição independente de genes diferentes).

Como um geneticista teria analisado esses cruzamentos? Basicamente, do mesmo modo que acabamos de fazer, porém com menos etapas de permeio. Possivelmente, algo como isto: “amarela e lisa dominante; segregação monogênica em A; B homozigoto dominante; segregação independente de dois genes em C.”

PROBLEMAS

QUESTÕES SOBRE AS FIGURAS

1. Com a utilização da [Tabela 3.1](#), responda as questões a seguir a respeito