

Interação Gênica

CAPÍTULO

6



As cores dos pimentões são determinadas pela interação de diversos genes. Um alelo *Y* promove a eliminação precoce da clorofila (um pigmento verde), enquanto *y* não promove. O alelo *R* determina o pigmento carotenoide vermelho e *r* determina o amarelo. Os alelos *c1* e *c2* de dois genes diferentes inibem a produção de carotenoides, causando as tonalidades mais claras. Laranja é vermelho inibido. Marrom é verde mais vermelho. Amarelo-pálido é produto da inibição de amarelo. (Anthony Griffiths.)

TÓPICOS

- 6.1 Interações de alelos de um único gene | Variações de dominância
- 6.2 Interação dos genes nas vias
- 6.3 Inferência das interações gênicas
- 6.4 Penetrância e expressividade

RESULTADOS DE APRENDIZAGEM

Após ler este capítulo, você será capaz de:

- Desenhar experimentos para testar duas ou mais mutações em relação ao alelismo, com a utilização das proporções da progênie ou com a utilização de testes de complementação
- Inferir vários tipos de dominância com base nos fenótipos dos heterozigotos
- Reconhecer o diagnóstico em relação à presença de um alelo letal
- Inferir a interação de diferentes genes, com base nas proporções mendelianas modificadas
- Formular hipóteses moleculares razoáveis para explicar vários tipos de interação gênica
- Reconhecer os diagnósticos em relação a variações na penetrância e na expressividade dos genótipos
- Prever a progênie de cruzamentos nos quais os genes demonstram um ou mais dos tipos anteriores de interação.

A motivação da nossa apresentação no livro até agora tem sido demonstrar como os geneticistas identificam um gene que afeta alguma propriedade biológica de interesse. Observamos como as abordagens da genética direta podem ser utilizadas para identificar genes individuais. O pesquisador inicia com um conjunto de mutantes e em seguida cruza cada um dos mutantes com o tipo selvagem para verificar se o mutante demonstra herança monogênica. Os dados cumulativos de um referido programa de pesquisa revelariam um conjunto

de genes no qual todos apresentam papéis no desenvolvimento da propriedade em investigação. Em alguns casos, o pesquisador pode ser capaz de identificar funções bioquímicas específicas em relação a muitos dos genes por meio da comparação das sequências gênicas com aquelas de outros organismos. A próxima etapa, que é um desafio maior, é deduzir como os genes em conjunto interagem para influenciar o fenótipo.

Como as interações gênicas subjacentes a uma propriedade são deduzidas? Uma abordagem molecular é analisar as interações proteicas diretamente *in vitro* por meio da utilização de uma proteína como “isca” e observar quais outras proteínas celulares se unem a ela. As proteínas que se observa se ligarem à isca são candidatas à interação na célula viva. Outra abordagem molecular é analisar transcritos de mRNA. Os genes que colaboram em algum processo específico do desenvolvimento podem ser definidos por meio do conjunto de RNA transcritos, presentes quando aquele processo está ocorrendo, um tipo de análise atualmente realizada com a utilização de *chips* genômicos (ver [Capítulo 14](#)). Finalmente, as interações gênicas e sua significância na modelagem do fenótipo podem ser deduzidas por meio da *análise genética*, que é o foco deste capítulo.

As interações gênicas podem ser amplamente classificadas em duas categorias. A primeira categoria consiste em interações dos alelos de um *locus*, falando amplamente, variações de dominância. Nos capítulos anteriores, lidamos com a dominância total e a recessividade total, mas conforme veremos neste capítulo, existem outros tipos de dominância, cada uma com a sua própria biologia celular subjacente. Embora essa informação não aborde a variedade de genes que afetam uma função, pode-se aprender muito sobre o papel de um gene ao considerar as interações alélicas. A segunda categoria consiste em interações de dois ou mais *loci*. Essas interações revelam o número e os tipos de genes no programa geral subjacente a uma função biológica em particular.

6.1 Interações de alelos de um único gene | Variações de dominância

Existem milhares de diferentes modos de alterar a sequência de um gene, cada um produzindo um alelo mutante, embora apenas alguns desses alelos mutantes apareçam em uma população real. Os alelos mutantes conhecidos de um gene e seu alelo do tipo selvagem são denominados **alelos múltiplos**, ou **série alélica**.

Um dos testes realizados de modo rotineiro sobre um novo alelo mutante é verificar se ele é dominante ou recessivo. Informações básicas sobre a dominância e a recessividade são úteis para trabalhar com a nova mutação e podem ser uma fonte de percepção sobre o modo como o gene funciona, conforme veremos nos exemplos. A dominância é uma manifestação de como *os alelos de um gene único* interagem em um heterozigoto. Em qualquer experimento, os alelos que interagem podem ser alelos do tipo selvagem e mutantes (+/*m*) ou dois alelos mutantes diferentes (*m*₁/*m*₂). Foram descobertos diversos tipos de dominância, cada um deles representando um tipo diferente de interação dos alelos.

Dominância completa e recessividade

O tipo mais simples de dominância é a **dominância total**, ou **completa**, que examinamos no [Capítulo 2](#). Um alelo totalmente dominante será expresso no fenótipo quando apenas uma cópia estiver presente, como em um heterozigoto, enquanto o alelo alternativo será totalmente recessivo. Na dominância completa, o homozigoto dominante não pode ser distinguido do heterozigoto; ou seja, no nível fenotípico, $A/A = A/a$. Conforme mencionado anteriormente, a fenilcetonúria (PKU) e muitas outras doenças humanas monogênicas são totalmente recessivas, enquanto seus alelos do tipo selvagem são dominantes. Outras doenças monogênicas, tais como a acondroplasia, são totalmente dominantes, enquanto, nesses casos, o alelo do tipo selvagem é recessivo. Como essas relações de dominância podem ser interpretadas no nível celular?

A doença PKU é um bom modelo geral em relação às mutações recessivas. Relembre que a PKU é causada por um alelo defeituoso do gene que codifica a enzima fenilalanina hidroxilase (PAH). Na ausência da PAH normal, a fenilalanina que entra no corpo pelo alimento não é fragmentada e, portanto, acumula-se. Nessas condições, a fenilalanina é convertida em ácido fenilpirúvico, que é transportado até o cérebro por meio da corrente sanguínea e, ali, impede o

desenvolvimento normal, levando ao retardo mental. O motivo de o alelo defeituoso ser recessivo é que uma “dose” do alelo *P* do tipo selvagem produz PAH suficiente para fragmentar a fenilalanina que entra no corpo. Portanto, diz-se que o alelo do tipo selvagem PAH é *haplossuficiente*. *Haplo* significa uma dose haploide e *suficiente* faz referência à capacidade de aquela dose única produzir o fenótipo do tipo selvagem. Portanto, ambos *P/P* (duas doses) e *P/p* (uma dose) apresentam atividade de PAH suficiente para resultar na bioquímica celular normal. Pessoas com *p/p* apresentam zero dose de atividade de PAH. A [Figura 6.1](#) ilustra a noção geral.

Como podemos explicar as mutações totalmente dominantes? Existem diversos mecanismos moleculares para dominância. Um mecanismo encontrado regularmente é que o alelo do tipo selvagem de um gene é *haploinsuficiente*. Na haploinsuficiência, uma dose do tipo selvagem *não* é suficiente para alcançar níveis de função normais. Presuma que 16 unidades do produto de um gene sejam necessárias para a bioquímica normal e que cada alelo do tipo selvagem possa produzir 10 unidades. Dois alelos do tipo selvagem produzirão 20 unidades do produto, bem superiores ao mínimo. Mas considere o que ocorre se uma das mutações é uma **mutação nula**, que produz uma proteína não funcional. Uma mutação nula em combinação com um único alelo do tipo selvagem produziria $10 + 0 = 10$ unidades, bem inferiores ao mínimo. Portanto, o heterozigoto (tipo selvagem/nulo) é mutante e a mutação é, por definição, dominante. Em camundongos, o gene *Tbx1* é haploinsuficiente. Esse gene codifica uma proteína reguladora de transcrição (um *fator de transcrição*) que atua nos genes responsáveis pelo desenvolvimento da faringe. Um nocaute de um dos alelos do tipo selvagem resulta em uma concentração inadequada da proteína reguladora, que resulta em defeitos no desenvolvimento das artérias faríngeas. Acredita-se que a mesma haploinsuficiência seja responsável pela síndrome de DiGeorge em seres humanos, uma condição com anormalidades cardiovasculares e craniofaciais.

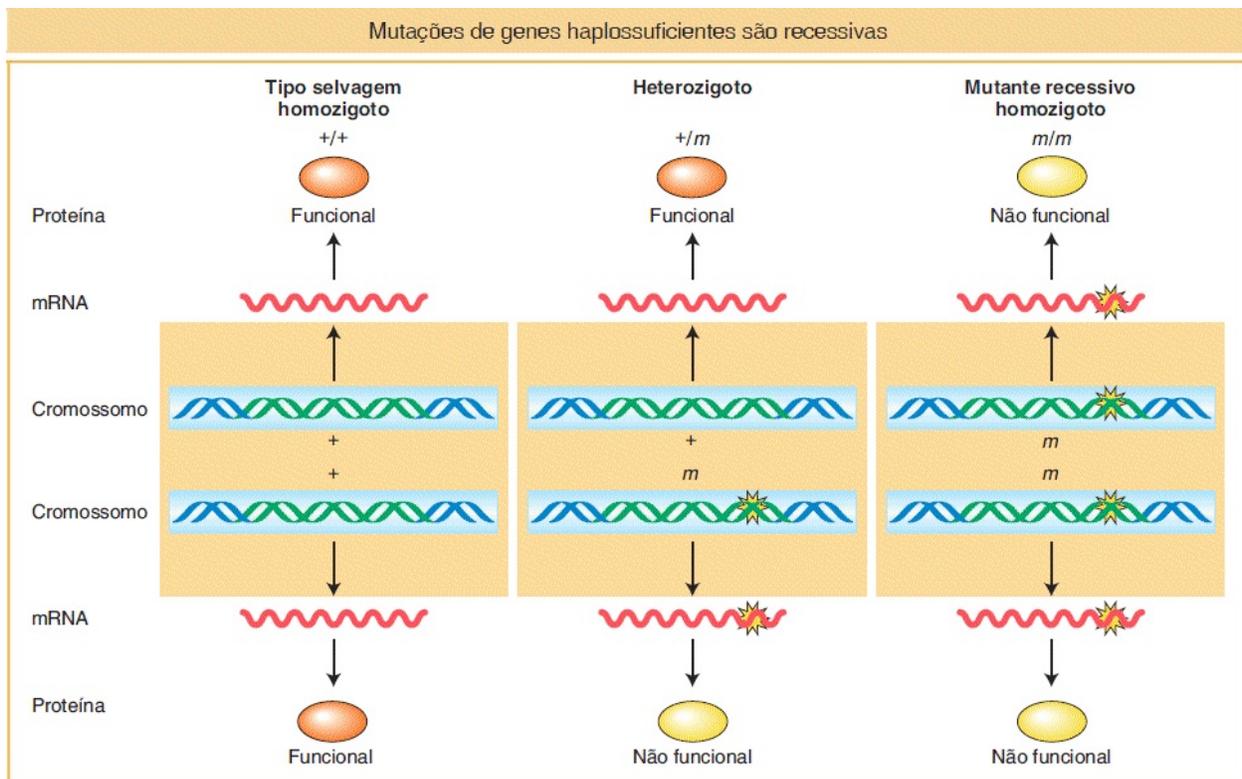


FIGURA 6.1 No heterocigoto, embora a cópia mutada do gene produza uma proteína não funcional, a cópia do tipo selvagem gera proteína funcional suficiente para produzir o fenótipo do tipo selvagem.

Outro tipo importante de mutação dominante é denominado **dominante negativo**. Polipeptídios com esse tipo de mutação atuam como “espoliadores” ou “trapaceiros”. Em alguns casos, o produto do gene é uma unidade de uma proteína *homodimérica*, uma proteína composta por duas unidades do mesmo tipo. No heterocigoto (+/M), o polipeptídeo mutante se liga ao polipeptídeo do tipo selvagem e atua como um espoliador ao distorcê-lo ou ao interferir de outro modo em sua função. O mesmo tipo de estrago também pode impedir o funcionamento de um *heterodímero* composto por polipeptídios de diferentes genes. Em outros casos, o produto gênico é um monômero e, nessas situações, o mutante se liga ao substrato e atua como um espoliador ao dificultar a ligação da proteína do tipo selvagem ao substrato.

Um exemplo de mutações que podem atuar como dominantes negativas é observado no gene da proteína colágeno. Algumas mutações nesse gene dão origem ao fenótipo humano osteogênese imperfeita. O colágeno é uma proteína do

tecido conjuntivo formada por três monômeros entrelaçados (um trímero). No heterozigoto mutante, a proteína anormal é enrolada ao redor de uma ou duas normais e distorce o trímero, levando ao mau funcionamento. Desse modo, o colágeno defeituoso atua como um espoliador. A diferença entre a haploinsuficiência e a ação de um dominante negativo como causas da dominância de uma mutação está ilustrada na [Figura 6.2](#).

CONCEITO-CHAVE Em relação à maior parte dos genes, uma única cópia do tipo selvagem é adequada para a expressão total (os referidos genes são haplossuficientes) e suas mutações nulas são totalmente recessivas. As mutações prejudiciais de genes haploinsuficientes com frequência são dominantes. Mutações nos genes que codificam unidades em homodímeros ou heterodímeros podem se comportar como dominantes negativas, que atuam por meio de proteínas “espoliadoras”.

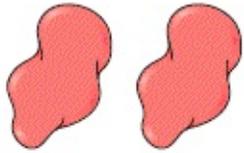
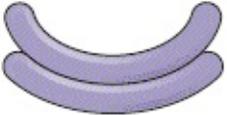
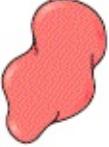
Dois modelos em relação à dominância de uma mutação			
	Modelo 1: Haploinsuficiência	Modelo 2: Dominante negativo	Fenótipo
+/+	 2 "doses" do produto	 Dímero	Tipo selvagem
M/M	0 "dose"		Mutante
+/M	 1 "dose" (inadequada)		Mutante

FIGURA 6.2 Uma mutação pode ser dominante em virtude (*esquerda*) de um único gene do tipo selvagem não produzir produto proteico suficiente para a função adequada ou (*direita*) de o alelo mutante atuar como um dominante negativo que produz um produto proteico “espoliador” (*spoiler*).

Dominância incompleta

Maravilhas são plantas nativas da América tropical cujas flores se abrem ao fim da tarde. Quando uma linhagem de maravilha do tipo selvagem pura que apresenta pétalas vermelhas é cruzada com uma linhagem pura que apresenta pétalas brancas, a F_1 apresenta pétalas rosa. Se uma F_2 for produzida por meio de autofecundação da F_1 , o resultado é:

$\frac{1}{4}$ das plantas apresenta pétalas vermelhas

$\frac{1}{4}$ das plantas apresenta pétalas rosa

$\frac{1}{4}$ das plantas apresenta pétalas brancas

A [Figura 6.3](#) demonstra esses fenótipos. A partir dessa proporção de 1:2:1 na F_2 , podemos deduzir que o padrão de herança tem por base dois alelos de um gene único. Entretanto, os heterozigotos (a F_1 e metade da F_2) são de fenótipo intermediário. Ao inventar símbolos alélicos, podemos listar os genótipos das maravilhas nesse experimento como c^+/c^+ (vermelho), c/c (branco) e c^+/c (rosa). A ocorrência do fenótipo intermediário sugere uma **dominância incompleta**, o termo utilizado para descrever o caso geral no qual o fenótipo de um heterozigoto é intermediário entre aqueles dos dois homozigotos, em alguma escala de medição quantitativa.

Como explicamos a dominância incompleta no nível molecular? Na dominância incompleta, cada alelo do tipo selvagem em geral produz uma dose estabelecida de seu produto proteico. O número de doses de um alelo do tipo selvagem determina a concentração de uma substância química produzida pela proteína, tal como um pigmento. Na planta maravilha, duas doses produzem a maior parte das cópias do transcrito, produzindo, assim, a maior quantidade de proteína e, portanto, maior quantidade de pigmento, suficiente para tornar as pétalas das flores vermelhas. Uma dose produz menos pigmento e, assim, as pétalas são cor-de-rosa. Uma dose zero não produz pigmento.



FIGURA 6.3 Em bocas-de-leão, um heterozigoto é rosa, o intermediário entre os dois homozigotos, o vermelho e o branco. O heterozigoto rosa demonstra dominância incompleta. (John Kaprielian/Science Source.)

Codominância

Outra variação sobre o tema da dominância é a **codominância**, a expressão de ambos os alelos de um heterozigoto. Um exemplo claro é observado nos grupos sanguíneos AB0 humanos, em que existe codominância de alelos de antígenos. Os grupos sanguíneos AB0 são determinados por três alelos de um gene. Esses três alelos interagem de diversos modos para produzir os quatro tipos sanguíneos do sistema AB0. Os três alelos principais são i , I^A e I^B , mas uma pessoa pode apresentar apenas dois dos três alelos ou duas cópias de um deles. As combinações resultam em seis genótipos diferentes: três homozigotos e três tipos diferentes de heterozigotos, como segue.

Genótipo	Tipo sanguíneo
$I^A/I^A, I^A/i$	A

$I^B/I^B, I^B/i$	B
I^A/I^B	AB
i/i	0

Nessa série alélica, os alelos determinam a presença e o tipo de uma molécula de açúcar complexa presente sobre a superfície dos eritrócitos. Essa molécula de açúcar é um antígeno, uma molécula de superfície celular que pode ser reconhecida pelo sistema imune. Os alelos I^A e I^B determinam dois tipos diferentes dessa molécula de superfície celular. Entretanto, o alelo i resulta na ausência de uma molécula de superfície celular desse tipo (é um alelo nulo). Nos genótipos I^A/i e I^B/i , os alelos I^A e I^B são totalmente dominantes em relação a i . Entretanto, no genótipo I^A/I^B , cada um dos alelos produz seu próprio tipo de molécula de superfície celular e, assim, os alelos A e B são codominantes.

A doença humana anemia falciforme ilustra os modos um pouco arbitrários pelos quais classificamos a dominância. O gene em questão codifica a molécula hemoglobina, que é responsável pelo transporte de oxigênio nos vasos sanguíneos e é o principal constituinte dos eritrócitos. Existem dois alelos principais, Hb^A e Hb^S e os três genótipos possíveis apresentam fenótipos diferentes, como segue:

- Hb^A/Hb^A : normal; os eritrócitos nunca se tornam falciformes
- Hb^S/Hb^S : anemia grave, com frequência fatal; a hemoglobina anormal faz com que os eritrócitos apresentem um formato falciforme
- Hb^A/Hb^S : nenhuma anemia; os eritrócitos se tornam falciformes apenas sob baixas concentrações de oxigênio

A [Figura 6.4](#) demonstra uma micrografia eletrônica de hemácias, incluído algumas hemácias falciformes. Em relação à presença ou à ausência de anemia, o alelo Hb^A é dominante. No heterozigoto, um único alelo Hb^A produz hemoglobina funcional suficiente para prevenir a anemia. Em relação ao formato da hemácia, entretanto, existe dominância incompleta, conforme demonstrado pelo fato que, no

heterozigoto, muitas das células apresentam um formato discretamente falciforme. Finalmente, em relação à própria hemoglobina, existe codominância. Os alelos Hb^A e Hb^S codificam dois diferentes tipos de hemoglobina, que diferem em um único aminoácido e ambos os tipos são sintetizados no heterozigoto. Os tipos A e S da hemoglobina podem ser separados por meio de eletroforese, uma vez que apresentam cargas elétricas diferentes (Figura 6.5). Observamos que pessoas homozigotas Hb^A/Hb^A apresentam um tipo de hemoglobina (A) e pessoas anêmicas apresentam outro (tipo S), que se movimenta mais lentamente no campo elétrico. Os heterozigotos apresentam ambos os tipos, A e S. Em outras palavras, existe codominância no nível molecular. A fascinante genética de populações dos alelos Hb^A e Hb^S será considerada no [Capítulo 20](#).

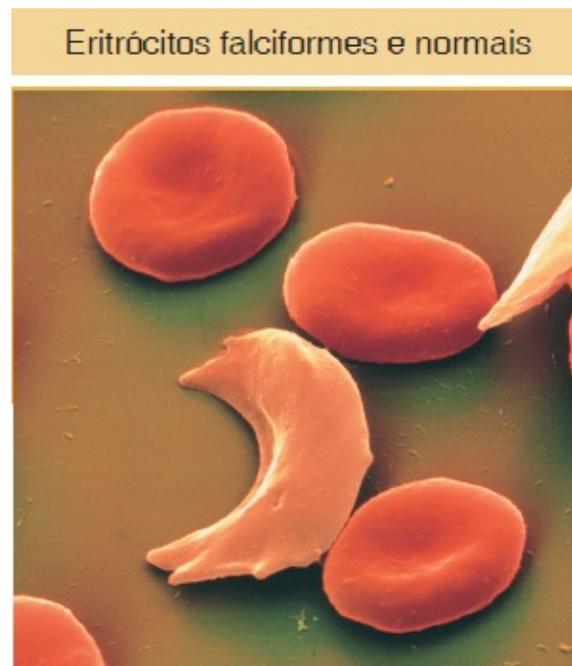


FIGURA 6.4 A hemácia falciforme é causada por uma mutação no gene da hemoglobina. (Eye of Science/Science Source.)

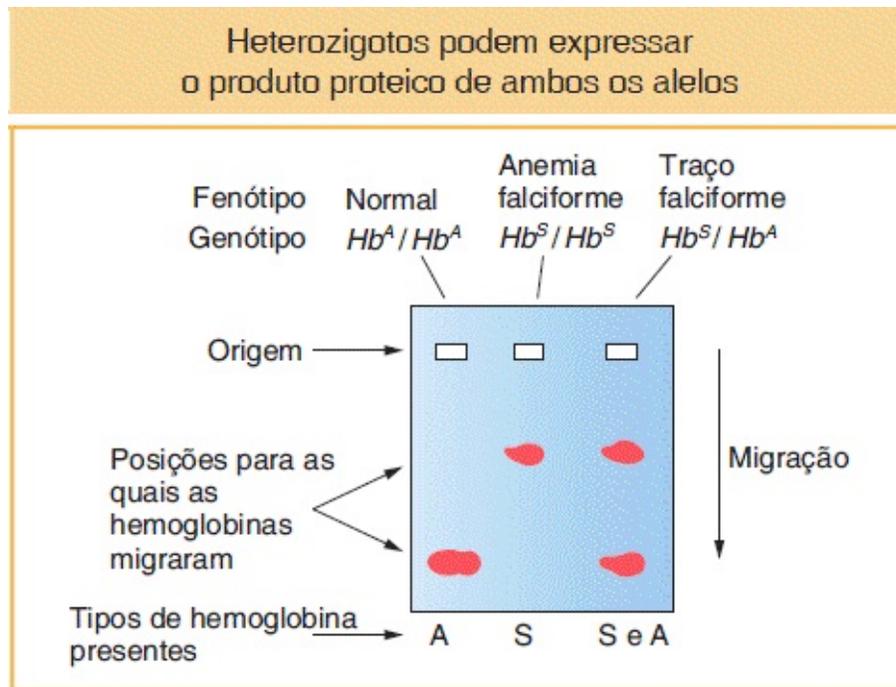


FIGURA 6.5 A eletroforese de hemoglobinas normal e mutante. Estão demonstrados os resultados produzidos pela hemoglobina de uma pessoa com traço falciforme (um heterozigoto), uma pessoa com anemia falciforme e uma pessoa normal. As manchas demonstram as posições até as quais as hemoglobinas migraram no gel de amido.

A anemia falciforme ilustra a arbitrariedade dos termos *dominância*, *dominância incompleta* e *codominância*. O tipo de dominância inferido depende do nível fenotípico no qual o ensaio é realizado — do organismo, da célula ou da molécula. De fato, deve-se ter cautela com muitas das categorias que os cientistas utilizam para classificar as estruturas e os processos; essas categorias são planejadas por seres humanos para a conveniência da análise.

CONCEITO-CHAVE Em geral, três tipos principais de dominância podem ser distinguidos: dominância total, dominância incompleta e codominância. O tipo de dominância é determinado pelas funções moleculares dos alelos de um gene e pelo nível investigativo da análise.

As folhas dos trevos demonstram diversas variações sobre o tema da

dominância. O trevo é o nome comum de plantas do gênero *Trifolium*. Existem muitas espécies. Algumas são nativas da América do Norte, enquanto outras crescem ali como sementes introduzidas. Foram realizadas muitas pesquisas genéticas com o trevo-branco, que demonstra variação considerável entre plantas individuais no curioso padrão em V, ou divisas, das folhas. Os diferentes tipos de divisas (e a ausência de divisas) são determinados por uma série de sete alelos, conforme observado na [Figura 6.6](#), que demonstra os muitos tipos diferentes de possíveis interações em relação a até mesmo um alelo. Na maior parte dos casos práticos, muitos alelos de um gene podem ser observados juntos em uma população, constituindo uma série alélica. Os fenótipos demonstrados pelas combinações alélicas são muitos e variados, refletindo a natureza relativa da dominância: um alelo pode demonstrar dominância com um parceiro, mas não com outro. Portanto, a complexidade ilustrada pelo sistema do tipo sanguíneo AB0 é pequena em comparação àquela em um caso tal como as divisas do trevo.

Sete alelos e suas interações
na padronização das folhas de trevo

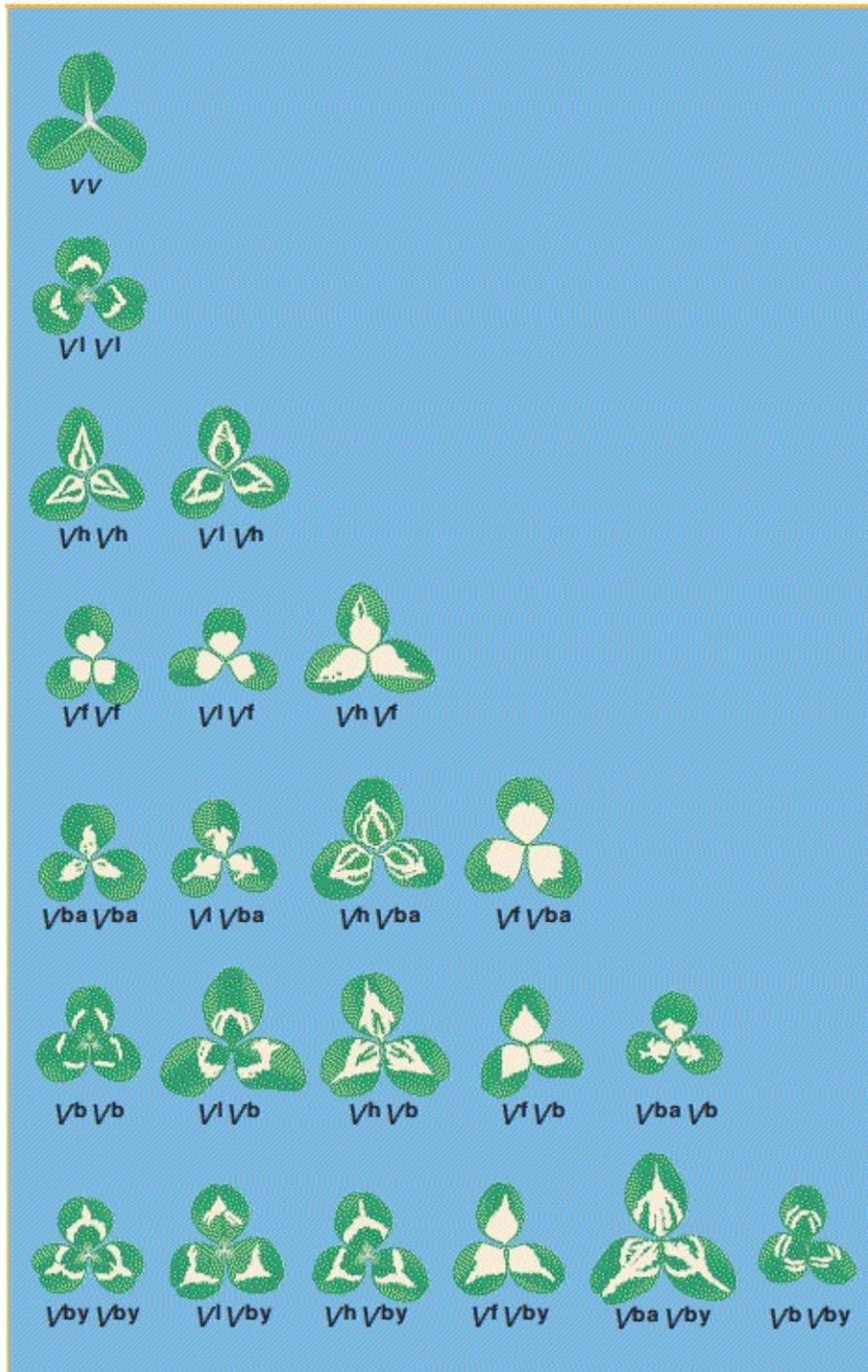


FIGURA 6.6 Alelos múltiplos determinam o padrão de divisas nas folhas do trevo-branco. O genótipo de cada planta está demonstrado abaixo dela. Existe uma variedade de interações de dominância. (Pesquisa por W. Ellis Davies.)

Alelos letais recessivos

Um alelo que é capaz de causar a morte de um organismo é denominado **alelo letal**. Na caracterização de um conjunto de alelos mutantes recentemente descobertos, por vezes observa-se que uma mutação recessiva é letal. Essa informação é potencialmente útil, no sentido em que demonstra que o gene recentemente descoberto (de função ainda desconhecida) é essencial para a operação do organismo. **Genes essenciais** são aqueles sem os quais um organismo morre. (Um exemplo de um gene essencial poderia ser um gene ribossômico, sem o qual nenhuma proteína seria produzida.) De fato, com a utilização da tecnologia do DNA moderna, um alelo mutante nulo de um gene de interesse pode agora ser produzido intencionalmente e tornado homocigoto para verificar se ele é letal e sob quais condições ambientais. Os alelos letais também são úteis na determinação do estágio de desenvolvimento no qual o gene normalmente atua. Nesse caso, os geneticistas observam se a morte em virtude de um alelo mutante letal ocorre inicial ou tardiamente no desenvolvimento de um zigoto. O fenótipo associado à morte também pode ser informativo em relação à função do gene; por exemplo, se um determinado órgão aparenta ser anormal, o gene provavelmente será expresso naquele órgão.

Qual é o teste diagnóstico em relação à letalidade? O teste é bem-ilustrado por um dos exemplos prototípicos de um alelo letal, um alelo de cor de pelagem em camundongos (ver Organismo-modelo, adiante). Camundongos do tipo selvagem normais apresentam pelagem com pigmentação geral um tanto escura. Uma mutação denominada *amarela* (uma cor de pelagem mais clara) demonstra um padrão de herança curioso. Se qualquer camundongo amarelo for cruzado com um camundongo do tipo selvagem homocigoto, sempre é observada uma proporção de 1:1 de camundongos amarelos e do tipo selvagem na progênie. Esse resultado sugere que um camundongo amarelo é sempre heterocigoto em relação ao alelo amarelo e que o alelo amarelo é dominante sobre o tipo selvagem. Entretanto, se dois camundongos amarelos forem cruzados entre si, o resultado é sempre como segue:

Amarelo × Amarelo → $\frac{2}{3}$ amarelos, $\frac{1}{3}$ do tipo selvagem

A [Figura 6.7](#) demonstra uma ninhada típica a partir de um cruzamento entre camundongos amarelos.

Como a proporção de 2:1 pode ser explicada? Os resultados fazem sentido se for presumido que o alelo amarelo é letal quando homozigoto. Sabidamente o alelo amarelo é de um gene de cor de pelagem denominado *A*. Iremos denominá-lo A^Y . Portanto, os resultados do cruzamento de dois camundongos amarelos são:



FIGURA 6.7 Ninhada de um cruzamento entre dois camundongos heterozigotos em relação ao alelo dominante de cor de pelagem amarela. O alelo é letal em dose dupla. Nem toda a progênie é visível. (Anthony Griffiths.)

	$A^Y/A \times A^Y/A$	
	$\frac{1}{4} A^Y/A^Y$	letal
Progênie	$\frac{1}{2} A^Y/A$	amarelo
	$\frac{1}{4} A/A$	tipo selvagem

A proporção mono-híbrida esperada de 1:2:1 seria observada entre os zigotos, mas é alterada para uma proporção de 2:1 na progênie realmente observada ao nascimento, tendo em vista que os zigotos com um genótipo A^Y/A^Y letal não sobrevivem para ser contados. Essa hipótese é amparada pela remoção dos úteros de fêmeas prenhes do cruzamento amarelo \times amarelo; observa-se que um quarto

dos embriões está morto.

O alelo A^Y produz efeitos sobre duas características: cor da pelagem e sobrevivência. Entretanto, é totalmente possível que ambos os efeitos do alelo A^Y resultem da mesma causa básica, que promove pelagem amarela em dose única e morte em dose dupla. Em geral, o termo **pleiotrópico** é utilizado em relação a qualquer alelo que afete diversas propriedades de um organismo.

O fenótipo sem cauda em gatos Manx ([Figura 6.8](#)) também é produzido por um alelo que é letal no estado homozigoto. Uma dose única do alelo Manx, M^L , interfere substancialmente com o desenvolvimento da coluna vertebral, resultando na ausência de cauda no heterozigoto M^L/M . Mas no homozigoto M^L/M^L , a dose dupla do gene produz uma anormalidade tão extrema no desenvolvimento da coluna que o embrião não sobrevive.

Os alelos *amarelo* e M^L apresentam seus próprios fenótipos em um heterozigoto, mas a maioria dos letais recessivos é silenciosa no heterozigoto. Em uma referida situação, a letalidade recessiva é diagnosticada por meio da observação da morte de 25% da progênie em algum estágio do desenvolvimento.



ORGANISMO-MODELO *Camundongo*

O camundongo de laboratório é descendente do camundongo doméstico *Mus musculus*. As linhagens puras atualmente utilizadas como padrões são derivadas dos camundongos criados nos séculos anteriores por “apreciadores” de camundongos. Entre os organismos-modelo, é aquele cujo genoma se assemelha de modo mais próximo ao genoma humano. Seu número diploide de cromossomos é 40 (em comparação a 46 em seres humanos), e o genoma é discretamente menor do que aquele dos seres humanos (o genoma humano sendo de 3.000 Mb) e contém aproximadamente o mesmo número de genes (estimativa atual de 25.000). Além disso, todos os genes de camundongos aparentam ter correspondentes nos seres humanos. Uma grande proporção de genes está disposta em blocos exatamente nas mesmas posições daquelas dos seres humanos.

Pesquisas sobre a genética mendeliana de camundongos tiveram início no

começo do século 20. Uma das contribuições iniciais mais importantes foi a elucidação dos genes que controlam a cor e o padrão da pelagem. O controle genético da pelagem dos camundongos proporcionou um modelo para todos os mamíferos, incluindo gatos, cães, cavalos e gado. Também foi realizada uma grande quantidade de trabalhos sobre mutações induzidas por radiação e substâncias químicas. A genética de camundongos tem sido de grande significância na medicina. Uma grande proporção de doenças genéticas humanas apresenta, em camundongos, correspondentes úteis para estudos experimentais (denominados “modelos em camundongo”). O camundongo foi muito importante no desenvolvimento da nossa atual compreensão sobre o papel dos genes no câncer.

O genoma do camundongo pode ser modificado por meio da inserção de fragmentos específicos de DNA em um ovócito fertilizado ou em células somáticas. Os camundongos na fotografia receberam um gene de água-viva para a proteína fluorescente verde (GFP; do inglês, *green fluorescent protein*), que faz com que eles brilhem em verde sob luzes especiais. Também são possíveis nocautes e substituições de genes.

Uma limitação importante da genética de camundongos é o seu custo. Enquanto o trabalho com um milhão de *E. coli* ou *S. cerevisiae* é uma questão trivial, o trabalho com um milhão de camundongos requer uma edificação do tamanho de uma fábrica. Além disso, embora os camundongos reproduzam-se rapidamente (em comparação com os seres humanos), eles não conseguem competir com os microrganismos em função da velocidade do ciclo de vida dos microrganismos. Portanto, as seleções e as triagens em grande escala necessárias para detectar eventos genéticos raros não são possíveis.



Camundongos geneticamente modificados fluorescendo em verde. O gene de água-viva para a proteína fluorescente verde foi inserido nos cromossomos dos camundongos que fluorescem. Os outros camundongos são normais. (Eye of Science/Science Source.)

Ausência de cauda, um alelo letal recessivo em gatos



FIGURA 6.8 Um gato Manx. Um alelo dominante que causa a ausência da cauda é letal no estado homozigoto. O fenótipo de duas cores dos olhos não está relacionado com a ausência da cauda. (Gerard Lacz/NHPA/Photoshot.)

Se um alelo é letal ou não com frequência depende do ambiente no qual o organismo se desenvolve. Enquanto determinados alelos são letais em virtualmente qualquer ambiente, outros são viáveis em um ambiente, mas letais em outros. Doenças hereditárias humanas proporcionam alguns exemplos. A fibrose cística e a anemia falciforme são doenças que seriam letais sem tratamento. Além disso, muitos dos alelos favorecidos e selecionados por criadores de animais e cultivadores de plantas quase certamente seriam eliminados na natureza como um resultado da competição com os membros da população natural. As variedades mutantes de grão anão, que têm alta produção, fornecem bons exemplos; apenas o cultivo cuidadoso por parte dos fazendeiros manteve os referidos alelos para o nosso benefício.

Os geneticistas comumente encontram situações nas quais as proporções fenotípicas esperadas são consistentemente desviadas em uma direção em virtude

de um alelo mutante reduzir a viabilidade. Por exemplo, no cruzamento $A/a \times a/a$, prevemos uma proporção de progênie de 50% A/a e 50% a/a , mas podemos observar consistentemente uma proporção tal como 55%:45% ou 60%:40%. Em um referido caso, diz-se que o alelo recessivo é *subletal*, tendo em vista que a letalidade é expressa em apenas alguns, mas não em todos, os indivíduos homocigotos. Portanto, a letalidade pode variar de 0 a 100%, dependendo do próprio gene, do restante do genoma e do ambiente.

Observamos que os alelos letais são úteis para diagnosticar o momento em que um gene atua e a natureza do defeito fenotípico que mata. Entretanto, a manutenção de estoques que contêm alelos letais para uso laboratorial é um desafio. Em diploides, os alelos letais recessivos podem ser mantidos como heterocigotos. Em haploides, alelos letais sensíveis ao calor são úteis. Eles são membros de uma classe geral de **mutações sensíveis à temperatura (st)**. Seu fenótipo é do tipo selvagem na **temperatura permissiva** (com frequência a temperatura ambiente), mas mutante em alguma **temperatura restritiva** mais alta. Acredita-se que os alelos sensíveis à temperatura sejam causados por mutações que tornam a proteína propensa à torção ou ao dobramento do seu formato até uma conformação inativa na temperatura restritiva. Estoques para pesquisas podem ser facilmente mantidos sob condições permissivas, e o fenótipo mutante pode ser analisado em um subconjunto de indivíduos por meio de uma alteração para as condições restritivas. As mutações letais dominantes sensíveis à temperatura também são úteis. Esse tipo de mutação é expressa até mesmo quando presente em uma dose única, mas apenas quando o experimentador altera o organismo para a temperatura restritiva.

Alelos nulos para genes identificados por sequenciamento genômico podem ser obtidos por meio da utilização de uma diversidade de procedimentos de “genética reversa” que nocauteiam especificamente a função daquele gene. Esses serão descritos no [Capítulo 14](#).

CONCEITO-CHAVE Para verificar se um gene é essencial, o alelo nulo é testado em relação à letalidade.

Agora nos voltamos para as abordagens que podem ser utilizadas para detectar a interação de dois ou mais *loci*.

6.2 Interação dos genes nas vias

Os genes atuam por meio do controle da química celular. No início do século 20, Archibald Garrod, um médico inglês (Figura 6.9), fez a primeira observação que ampara essa percepção. Garrod observou que diversas doenças humanas recessivas demonstram defeitos no que é denominado metabolismo, o conjunto geral de reações químicas que ocorrem em um organismo. Essa observação levou à noção de que as referidas doenças genéticas são “erros inatos do metabolismo”. Garrod trabalhou com uma doença denominada alcaptonúria (AKU), ou doença da urina negra. Ele descobriu que a substância responsável pela urina negra era o ácido homogentísico, que é encontrado em altas concentrações e que é secretado na urina em pacientes com AKU. Ele sabia que, em pessoas não afetadas, o ácido homogentísico é convertido em ácido maleilacetoacético; assim, ele propôs que, na AKU, existe um defeito nessa conversão. Conseqüentemente, o ácido homogentísico se acumula e é excretado. As observações de Garrod levantaram a possibilidade de que as vias químicas das células estivessem sob o controle de um grande conjunto de genes em interação. Entretanto, a demonstração direta desse controle foi fornecida pelo trabalho posterior de Beadle e Tatum com o fungo *Neurospora*.

Descobridor dos erros inatos do metabolismo

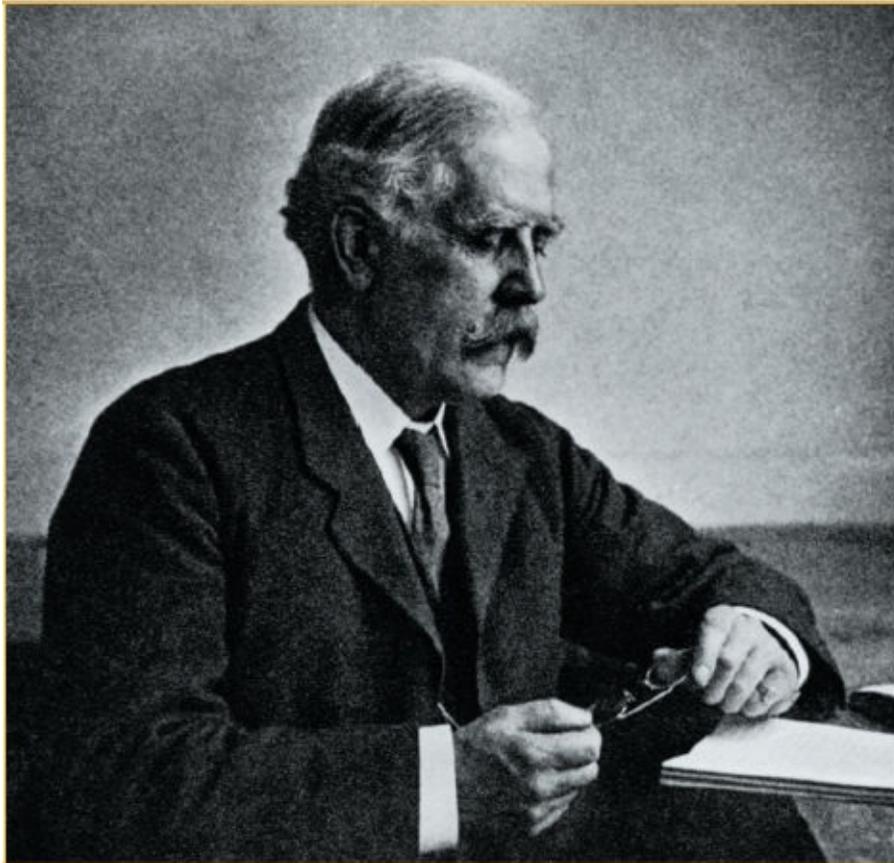


FIGURA 6.9 O médico britânico Archibald Garrod (1857-1936). (Science Photo Library/Science Source.)

Vias bioquímicas de síntese em *Neurospora*

O estudo de George Beadle e Edward Tatum foi um marco na década de 1940, pois não apenas esclareceu o papel dos genes, mas também demonstrou a interação dos genes nas vias bioquímicas. Eles posteriormente receberam um Prêmio Nobel por seu estudo, que marca o início de toda a biologia molecular. Beadle e Tatum realizaram seu trabalho com o fungo haploide *Neurospora*, que conhecemos nos capítulos anteriores. Seu plano era investigar o controle genético da química celular. No que se tornou a abordagem genética direta padrão, eles irradiaram pela primeira vez células de *Neurospora* para produzir mutações e em seguida testaram culturas crescidas a partir de ascosporos em relação aos fenótipos mutantes de interesse relevantes para a função bioquímica. Eles

observaram diversos mutantes que apresentavam nutrição defeituosa. Especificamente, esses mutantes eram mutantes auxotróficos, do tipo descrito em relação às bactérias no [Capítulo 5](#). Enquanto o fungo *Neurospora* do tipo selvagem consegue utilizar a sua bioquímica celular para sintetizar virtualmente todos os seus componentes celulares a partir dos nutrientes inorgânicos e uma fonte de carbono no meio, os mutantes auxotróficos não conseguem. Para crescerem, os referidos mutantes necessitam que seja fornecido um nutriente (um nutriente que um fungo do tipo selvagem é capaz de sintetizar para si próprio), sugerindo que o mutante é defeituoso em relação a alguma etapa de síntese normal.

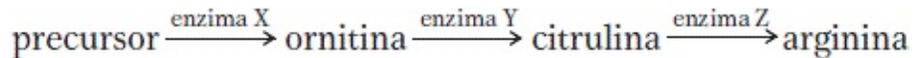
Como sua primeira etapa, Beadle e Tatum confirmaram que cada mutação que gerava uma exigência de nutriente era herdada como uma mutação monogênica, tendo em vista que cada uma delas fornecida uma proporção de 1:1 quando cruzada com um tipo selvagem. Deixando que *aux* represente uma mutação auxotrófica,

$$\begin{array}{c}
 + \times aux \\
 \downarrow \\
 \text{progênie: } \frac{1}{2} + e \frac{1}{2} aux
 \end{array}$$

Sua segunda etapa foi classificar a exigência nutricional específica de cada auxotrófico. Alguns cresceriam apenas se fosse fornecida prolina; outros, metionina; outros, piridoxina; outros, arginina; e assim por diante. Beadle e Tatum decidiram focar nos auxotróficos para arginina. Eles observaram que os genes que tinham sofrido mutação e originaram auxotróficos para arginina mapeavam em três *loci* diferentes em três cromossomos em separado. Iremos denominar os genes nos três *loci* de *arg-1*, *arg-2*, e *arg-3*. Uma conquista-chave foi a descoberta de Beadle e Tatum de que os auxotróficos em relação a cada um dos três *loci* diferiam em sua resposta aos compostos estruturalmente correlatos ornitina e citrulina ([Figura 6.10](#)). Os mutantes *arg-1* cresceram quando receberam suprimento de qualquer uma das substâncias químicas ornitina, citrulina ou arginina. Os mutantes *arg-2* cresceram quando receberam arginina ou citrulina,

mas não ornitina. Os mutantes *arg-3* cresceram apenas quando a arginina foi fornecida. Esses resultados estão resumidos na [Tabela 6.1](#).

Já se sabia que as enzimas celulares interconvertem os referidos compostos correlatos. Com base nas propriedades dos mutantes *arg*, Beadle e Tatum e seus colegas propuseram uma via bioquímica em relação às referidas conversões em *Neurospora*:



Essa via explica bem as três classes de mutantes demonstradas na [Tabela 6.1](#). Sob o modelo, os mutantes *arg-1* não apresentam a enzima X e, assim, são incapazes de converter o precursor em ornitina como a primeira etapa na produção de arginina. Entretanto, eles apresentam as enzimas normais Y e Z e, assim, os mutantes *arg-1* são capazes de produzir arginina se receberem suprimento de ornitina ou citrulina. De modo semelhante, os mutantes *arg-2* não apresentam a enzima Y, e os mutantes *arg-3* não apresentam a enzima Z. Portanto, presume-se que uma mutação em um gene em particular interfira na produção de uma única enzima. A falta da enzima cria um bloqueio em alguma via bioquímica de síntese. O bloqueio pode ser evitado por meio do fornecimento, para as células, de qualquer composto que normalmente vem após o bloqueio na via.

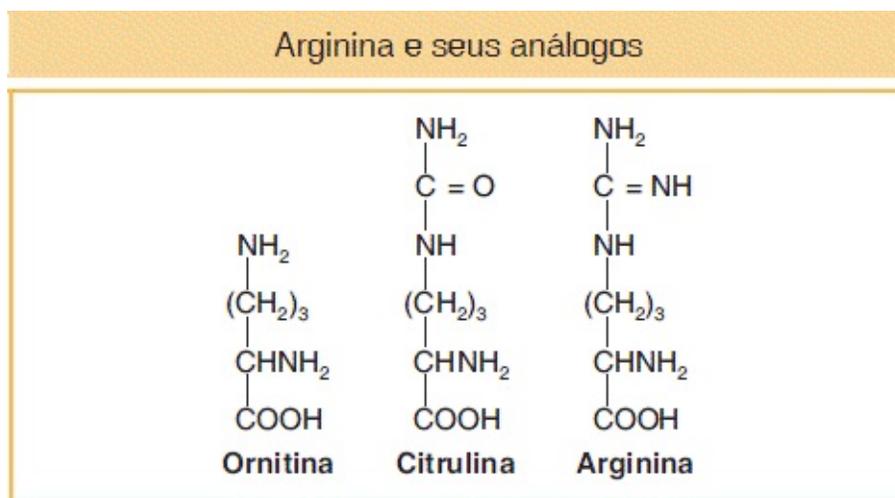


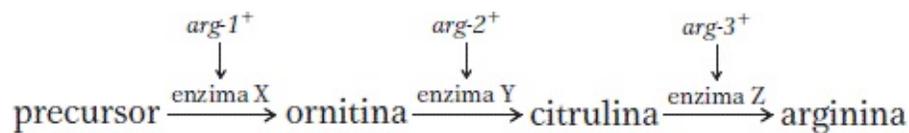
FIGURA 6.10 As estruturas químicas da arginina e dos compostos estruturalmente correlatos citrulina e ornitina.

Tabela 6.1 Crescimento de mutantes *arg* em resposta aos suplementos.

Mutante	Suplemento		
	Ornitina	Citrulina	Arginina
<i>arg-1</i>	+	+	+
<i>arg-2</i>	—	+	+
<i>arg-3</i>	—	—	+

Nota: um sinal de mais significa crescimento; um sinal de menos significa ausência de crescimento.

Agora, podemos diagramar um modelo bioquímico mais completo:



Esse modelo brilhante, que inicialmente era conhecido como a *hipótese um gene —uma enzima*, foi a fonte da primeira percepção excitante sobre as funções dos genes: os genes de algum modo eram responsáveis pela função das enzimas, e cada gene aparentemente controlava uma enzima específica em uma série de etapas interconectadas em uma via bioquímica. Outros pesquisadores obtiveram resultados semelhantes em relação a outras vias de síntese e a hipótese logo conquistou a aceitação geral. Também se observou que todas as proteínas, sejam enzimas ou não, são codificadas por genes e, assim, a frase foi refinada para se tornar a **hipótese um gene—um polipeptídeo**. (Relembre que um polipeptídeo é o tipo mais simples de proteína, uma cadeia única de aminoácidos.) Logo se tornou claro que um gene codifica a *estrutura física* de uma proteína, que, por sua vez,

dita a sua função. A hipótese de Beadle e Tatum se tornou um dos grandes conceitos de unificação em biologia, tendo em vista que proporcionou uma ponte que uniu as duas principais áreas de pesquisa, genética e bioquímica.

Devemos adicionar, entre parênteses, que embora a grande maioria dos genes codifique proteínas, atualmente sabe-se que algumas codificam RNA que apresentam funções especiais. Todos os genes são transcritos para produzir RNA. Os genes que codificam proteínas são transcritos em RNA mensageiro (mRNA), que em seguida é traduzido em proteína. Entretanto, o RNA codificado por uma minoria de genes nunca é traduzido em proteína, tendo em vista que o próprio RNA apresenta uma função única. Esses são denominados **RNA funcionais**. Alguns exemplos são os RNA transportador, RNA ribossômicos e pequenos RNA citoplasmáticos — saberemos mais a respeito deles nos capítulos posteriores.

CONCEITO-CHAVE A síntese química nas células ocorre por meio de vias de etapas sequenciais catalisadas por enzimas. Os genes que codificam as enzimas de uma via específica constituem um subconjunto do genoma funcionalmente interativo.

Interação gênica em outros tipos de vias bioquímicas

A noção de que os genes interagem por meio de vias bioquímicas é uma noção poderosa, que apresenta aplicação em todos os organismos. A via da arginina de *Neurospora* é um exemplo de uma via de síntese, uma cadeia de conversões enzimáticas que sintetiza moléculas essenciais. Podemos estender novamente a ideia para um caso humano já introduzido, a doença fenilcetonúria (PKU), que é causada por um alelo autossômico recessivo. Essa doença resulta da incapacidade de converter a fenilalanina em tirosina. Como um resultado do bloqueio, a fenilalanina se acumula e é espontaneamente convertida em um composto tóxico, o ácido fenilpirúvico. O gene da PKU é parte de uma via metabólica como a via da arginina de *Neurospora*, e parte dela está demonstrada na [Figura 6.11](#). A ilustração inclui diversas outras doenças causadas por

bloqueios em etapas dessa via (incluindo alcaptonúria, a doença investigada por Garrod).

Outro tipo de via bioquímica é a *via de transdução de sinal*. Esse tipo de via é uma cadeia de sinais complexos do ambiente para o genoma e de um gene para outro. Essas vias são cruciais para a função adequada de um organismo. Uma das vias de transdução de sinal mais bem-compreendidas surgiu a partir de uma análise genética da resposta reprodutiva de levedura. Dois tipos reprodutivos, determinados pelos alelos MAT α e MAT α , são necessários para que ocorra o cruzamento em levedura. Quando uma célula se encontra na presença de outra célula de tipo reprodutivo oposto, ela é submetida a uma série de alterações no formato e no comportamento como preparo para se reproduzir. A resposta reprodutiva é acionada por uma via de transdução de sinal que requer a ação sequencial de um conjunto de genes. Esse conjunto de genes foi descoberto por meio de uma análise de interação padrão de mutantes com resposta reprodutiva aberrante (a maior parte era estéril). As etapas foram unidas por meio da utilização das abordagens na próxima seção. O sinal que move esse conjunto de coisas é um feromônio (hormônio) reprodutivo liberado pelo tipo reprodutivo oposto; o feromônio se liga a um receptor de membrana, que é acoplado a uma proteína G dentro da membrana e que ativa a proteína. A proteína G, por sua vez, promove uma série de fosforilações sequenciais de proteínas, denominada cascata de quinases. Finalmente, a cascata ativa a transcrição de um conjunto de genes específicos de reprodução que possibilitam que a célula se reproduza. Uma mutação em qualquer uma dessas etapas pode comprometer o processo reprodutivo.

As *vias do desenvolvimento* compreendem as etapas por meio das quais um zigoto se torna um organismo adulto. Esse processo envolve muitas etapas geneticamente controladas, incluindo o estabelecimento dos eixos anteroposterior e dorsoventral, estabelecendo o plano corporal básico dos órgãos, e a diferenciação e a movimentação teciduais. Essas etapas podem requerer regulação gênica e transdução de sinal. As vias do desenvolvimento serão abordadas em detalhes no [Capítulo 13](#), mas a interação de genes nessas vias é analisada do mesmo modo, conforme veremos em seguida.

Uma via bioquímica de síntese e doenças correlacionadas

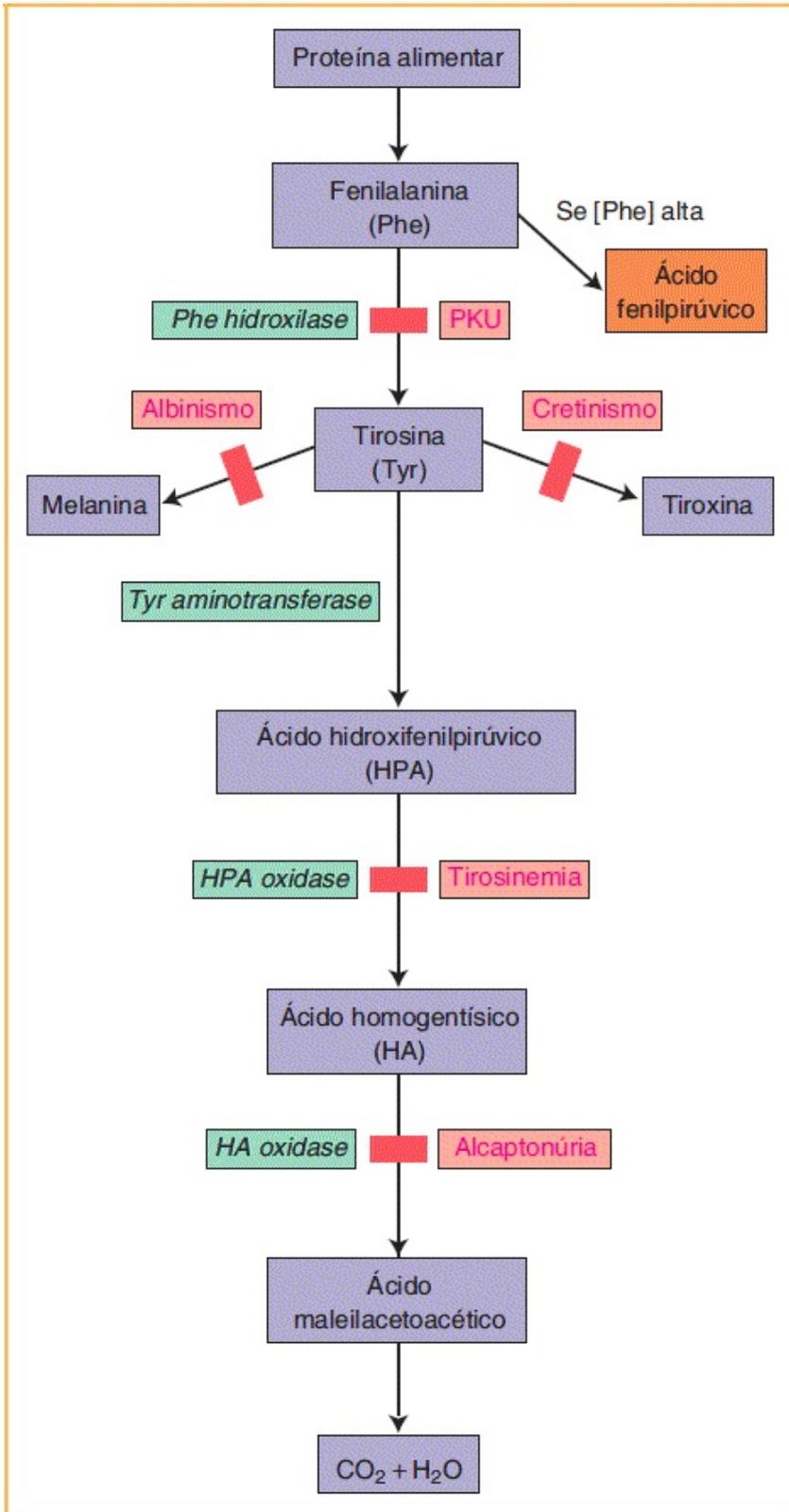


FIGURA 6.11 Uma seção da via metabólica da fenilalanina em seres humanos, incluindo doenças associadas a bloqueios enzimáticos. A fenilcetonúria é produzida quando a enzima fenilalanina hidroxilase apresenta mau funcionamento. O acúmulo de fenilalanina resulta em aumento de ácido fenilpirúvico, que interfere no desenvolvimento do sistema nervoso.

6.3 Inferência das interações gênicas

A abordagem genética que revela os genes interagindo em relação a uma propriedade biológica específica é, resumidamente, como segue:

Etapa 1. Obtenha muitos mutantes monogênicos e teste em relação à dominância.

Etapa 2. Teste os mutantes em relação ao alelismo — eles estão em um *locus* ou em diversos *loci*?

Etapa 3. Combine os mutantes em pares para formar **mutantes duplos**, para verificar se os genes interagem.

A interação gênica é inferida a partir do fenótipo do mutante duplo: se os genes interagem, então o fenótipo difere da simples combinação de ambos os fenótipos monogênicos mutantes. Se os alelos mutantes de diferentes genes interagem, então inferimos que os genes do tipo selvagem também normalmente interagem. Em casos nos quais os dois mutantes interagem, com frequência resultará uma proporção mendeliana modificada de 9:3:3:1.

Um procedimento que deve ser realizado antes de testar as interações é determinar se cada mutação é de um *locus* diferente (etapa 2 anterior). A triagem do mutante pode não intencionalmente ter favorecido determinados genes. Portanto, o conjunto de *loci* gênicos precisa ser definido, conforme demonstrado na próxima seção.

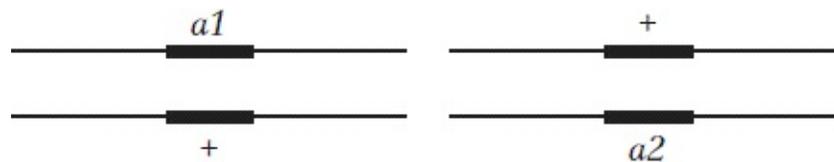
Segregação de mutantes com a utilização do teste de complementação

Como é possível decidir se duas mutações pertencem ao mesmo gene? Existem diversos modos. Primeiramente, cada alelo mutante pode ser mapeado. Em seguida, se duas mutações forem mapeadas em dois *loci* cromossômicos

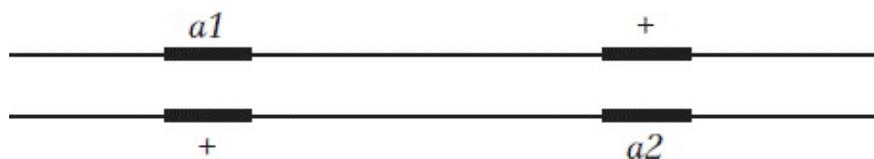
diferentes, provavelmente elas são de genes diferentes. Entretanto, essa abordagem é demorada em um grande conjunto de mutações. Uma abordagem mais rápida, utilizada com frequência, é o **teste de complementação**.

Em um diploide, o teste de complementação é realizado por meio do inter cruzamento de dois indivíduos que são homocigotos em relação a diferentes mutações recessivas. A próxima etapa é observar se a progênie apresenta o fenótipo do tipo selvagem. Se a progênie for do tipo selvagem, as duas mutações recessivas estão obrigatoriamente em genes *diferentes*, tendo em vista que os respectivos alelos do tipo selvagem proporcionam função do tipo selvagem. Nesse caso, diz-se que as duas mutações se *complementaram*. Aqui, denominaremos os genes *a1* e *a2*, de acordo com seus alelos mutantes. Podemos representar os heterocigotos como segue, dependendo de os genes estarem no mesmo cromossomo ou estarem em cromossomos diferentes:

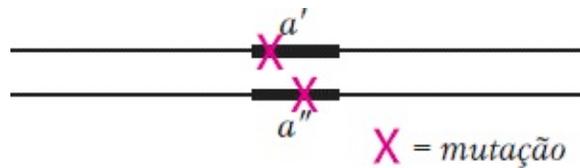
Cromossomos diferentes:



Mesmo cromossomo (demonstrado na configuração trans):



Entretanto, se a progênie *não* for do tipo selvagem, as mutações recessivas têm de ser alelos do mesmo gene. Tendo em vista que ambos os alelos do gene são mutantes, não existe um alelo do tipo selvagem para auxiliar na distinção entre dois alelos mutantes diferentes de um gene cujo alelo do tipo selvagem é *a⁺*. Esses alelos podem apresentar sítios mutantes diferentes no mesmo gene, mas ambos seriam não funcionais. O heterocigoto *a'/a''* seria:



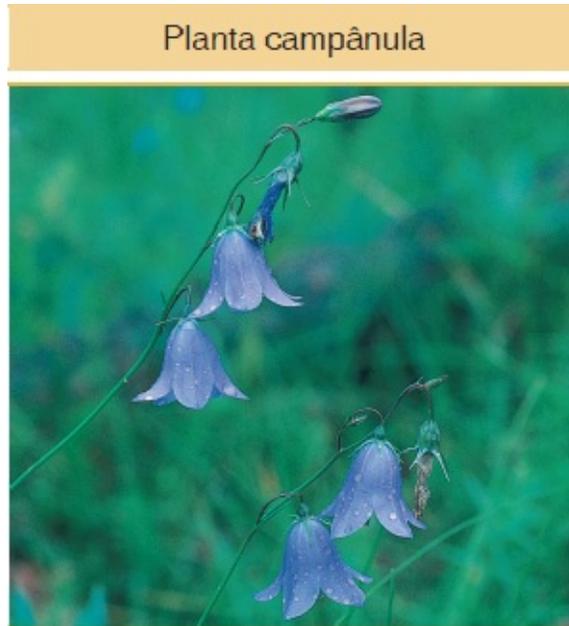
No nível operacional, a **complementação** é definida como a produção de um fenótipo do tipo selvagem quando dois genomas haploides que contêm mutações recessivas diferentes estão unidos na mesma célula.

Ilustraremos o teste de complementação com um exemplo de plantas campânula (gênero *Campanula*). A cor da flor do tipo selvagem dessa planta é azul. Presumiremos que, a partir de uma caça a uma mutante, tenhamos obtido três mutantes com pétalas brancas e que elas estejam disponíveis como linhagens homocigotas puras. Todas apresentam o mesmo aspecto e, assim, *a priori* não sabemos se elas são geneticamente idênticas. Denominaremos as linhagens mutantes \$, £ e ¥ para evitar qualquer simbolismo com a utilização de letras, que pode implicar dominância. Quando cruzada com o tipo selvagem, cada mutante fornece os mesmos resultados na F_1 e na F_2 , como segue:

\$ branca \times Azul $\rightarrow F_1$, toda azul $\rightarrow F_2$, $\frac{3}{4}$ azul, $\frac{1}{4}$ branca

£ branca \times Azul $\rightarrow F_1$, toda azul $\rightarrow F_2$, $\frac{3}{4}$ azul, $\frac{1}{4}$ branca

¥ branca \times Azul $\rightarrow F_1$, toda azul $\rightarrow F_2$, $\frac{3}{4}$ azul, $\frac{1}{4}$ branca



Flores da planta campânula (espécie de *Campanula*). (Gregory G. Dimijian/Science Source.)

Em cada caso, os resultados demonstram que a condição mutante é determinada pelo alelo recessivo de um único gene. Entretanto, existem três alelos de um gene, de dois genes ou de três genes? Tendo em vista que os mutantes são recessivos, a questão pode ser respondida por meio do teste de complementação, que indaga se os mutantes *complementam* uns aos outros.

Iremos entrecruzar os mutantes para testar a complementação. Presuma que os resultados do entrecruzamento dos mutantes \$, £ e ¥ são como segue:

\$ branca × £ branca → F₁, toda branca

\$ branca × ¥ branca → F₁, toda azul

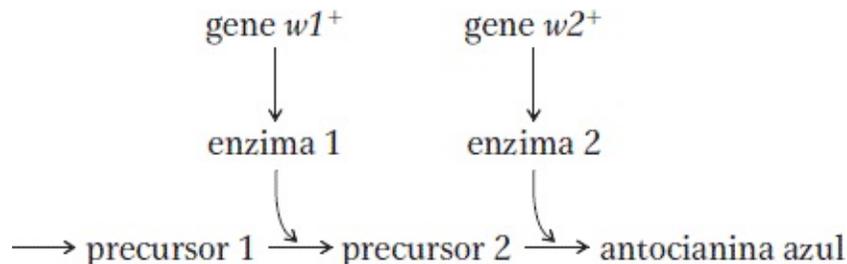
£ branca × ¥ branca → F₁, toda azul

A partir desse conjunto de resultados, podemos concluir que os mutantes \$ e £ devem ser causados por alelos de um gene (digamos, *w1*), tendo em vista que eles não se complementam, mas ¥ deve ser causado por um alelo mutante de outro gene (*w2*), tendo em vista que ¥ complementa tanto \$ quanto £.

CONCEITO-CHAVE Quando dois alelos mutantes recessivos

independentemente derivados, que produzem fenótipos recessivos semelhantes, não se complementam, eles têm de ser alelos do mesmo gene.

Como a complementação atua no nível molecular? A cor azul normal da flor da campânula é causada por um pigmento azul denominado *antocianina*. Os pigmentos são substâncias químicas que absorvem determinadas cores da luz; em relação à campânula, a antocianina absorve todos os comprimentos de onda com exceção do azul, que é refletido no olho do observador. Entretanto, essa antocianina é produzida a partir de precursores químicos que não são pigmentos; ou seja, eles não absorvem a luz de um comprimento de onda específico e simplesmente refletem de volta a luz branca do sol para o observador, proporcionando um aspecto branco. O pigmento azul é o produto final de uma série de conversões bioquímicas de não pigmentos. Cada etapa é catalisada por uma enzima específica codificada por um gene específico. Podemos explicar os resultados com uma via, como segue:



Uma mutação homozigota em qualquer dos genes levará ao acúmulo de um precursor que simplesmente tornará a planta branca. Agora as designações dos mutantes podem ser escritas como segue:

§ $w1_{\text{§}}/w1_{\text{§}} \cdot w2^{+}/w2^{+}$

£ $w1_{\text{£}}/w1_{\text{£}} \cdot w2^{+}/w2^{+}$

¥ $w1^{+}/w1^{+} \cdot w2_{\text{¥}}/w2_{\text{¥}}$

Entretanto, na prática, os símbolos subscritos seriam abandonados e os genótipos seriam escritos como segue:

\$ $w1/w1 \cdot w2^+/w2^+$

£ $w1/w1 \cdot w2^+/w2^+$

¥ $w1^+/w1^+ \cdot w2/w2$

Portanto, uma F_1 de \$ \times £ será:

$w1/w1 \cdot w2^+/w2^+$

Essas plantas da F_1 apresentarão dois alelos defeituosos para $w1$ e, portanto, serão bloqueadas na etapa 1. Embora a enzima 2 seja totalmente funcional, ela não apresenta um substrato sobre o qual atuar; assim, nenhum pigmento azul será produzido e o fenótipo será branco.

As plantas da F_1 de outros cruzamentos, entretanto, apresentarão os alelos do tipo selvagem para ambas as enzimas necessárias para levar os intermediários até o produto final azul. Seus genótipos serão:

$w1^+/w1 \cdot w2^+/w2$

Portanto, observamos que a complementação é realmente um resultado da interação cooperativa de alelos do *tipo selvagem* dos dois genes. A [Figura 6.12](#) resume a interação da complementação e da não complementação de mutantes brancos nos níveis genético e celular.

Em um organismo haploide, o teste de complementação não pode ser realizado por meio de entrecruzamento. Em fungos, um método alternativo une alelos mutantes para testar a complementação: a fusão que resulta em um **heterocário** ([Figura 6.13](#)). As células de fungo se fundem prontamente. Quando duas linhagens diferentes se fundem, os núcleos haploides das diferentes linhagens ocupam uma célula, que é o *heterocário* (grego; núcleos diferentes). Os núcleos em um heterocário em geral não se fundem. Em um sentido, essa condição é uma “mímica” de um diploide.

A base molecular da complementação genética

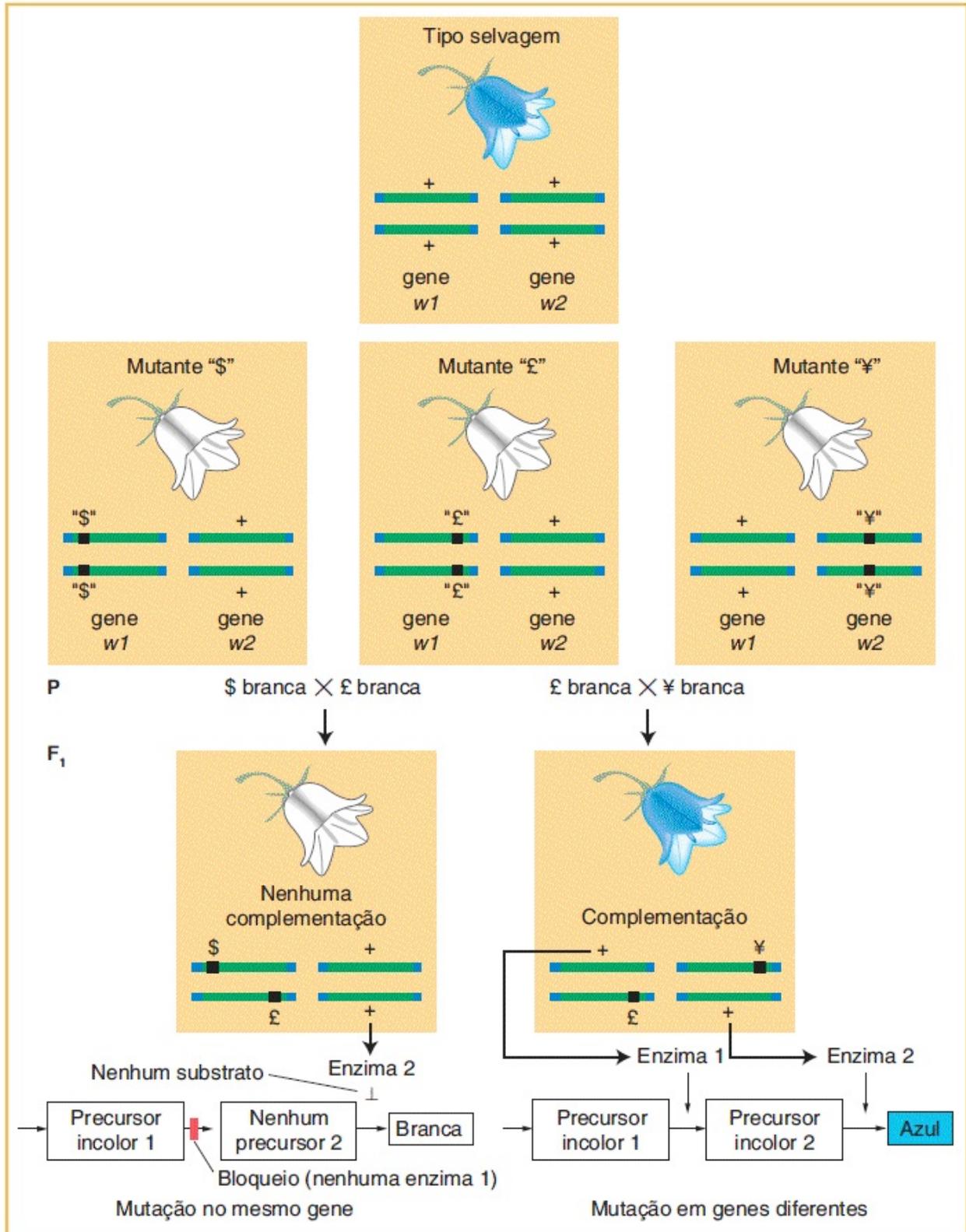


FIGURA 6.12 Três mutantes de campânula branca fenotipicamente idênticos (\$, £ e ¥) são entrecruzados. As mutações no mesmo gene (tais como \$ e £) não se complementam, tendo em vista que a F_1 apresenta um gene com dois alelos mutantes. A via é bloqueada e as flores são brancas. Quando as mutações estão em genes diferentes (tais como £ e ¥), existe complementação pelos alelos do tipo selvagem de cada gene no heterozigoto da F_1 . O pigmento é sintetizado e as flores são azuis. (Qual você prevê que seja o resultado do cruzamento de \$ e ¥?)

Presuma que, em linhagens diferentes, existam mutações em dois genes diferentes que conferem o mesmo fenótipo mutante — por exemplo, uma exigência de arginina. Denominaremos esses genes *arg-1* e *arg-2*. Os genótipos das duas linhagens podem ser representados como *arg-1* · *arg-2*⁺ e *arg-1*⁺ · *arg-2*. Essas duas linhagens podem ser fundidas para formar um heterocário com os dois núcleos em um citoplasma compartilhado:

O núcleo 1 é *arg-1* · *arg-2*⁺

O núcleo 2 é *arg-1*⁺ · *arg-2*

Tendo em vista que os produtos dos genes são criados em um citoplasma comum, os dois alelos do tipo selvagem podem exercer seu efeito dominante e colaborar para a produção de um heterocário de fenótipo do tipo selvagem. Em outras palavras, as duas mutações se complementam, justamente conforme ocorreria em um diploide. Se as mutações fossem de alelos do mesmo gene, não haveria complementação.

Análise de mutantes duplos de mutações aleatórias

Relembre que, para saber se dois genes interagem, precisamos avaliar o fenótipo do mutante duplo para verificar se ele é diferente da combinação de ambas as mutações únicas. O mutante duplo é obtido por meio de entrecruzamento. A F_1 é obtida como parte do teste de complementação; assim, com a presunção de que a complementação foi observada, sugerindo genes diferentes, a F_1 é autofecundada ou entrecruzada para se obter uma F_2 homozigota para ambas as mutações. Esse mutante duplo pode ser identificado em seguida ao se observarem as proporções mendelianas. Por exemplo, se uma proporção mendeliana 9:3:3:1 padrão for obtida, o fenótipo presente no único 1/16 da progênie representa o mutante duplo

(o “1” em 9:3:3:1). Nos casos de interação gênica, entretanto, o fenótipo do mutante duplo pode não ser distinto, mas corresponderá àquele dos mutantes únicos. Nesse caso, resultará uma proporção mendeliana modificada, tal como 9:3:4 ou 9:7.

A proporção mendeliana de 9:3:3:1 padrão é o caso mais simples, esperado se não houver interação gênica e se as duas mutações em teste estiverem em cromossomos diferentes. Essa proporção de 9:3:3:1 é a hipótese nula: qualquer proporção mendeliana modificada que represente um desvio dessa hipótese nula será informativa, como os exemplos a seguir irão demonstrar:

A proporção de 9:3:3:1 | Nenhuma interação gênica. Como um valor basal, iniciaremos com o caso no qual dois genes mutantes não interagem, uma situação na qual esperamos a proporção de 9:3:3:1. Vejamos a herança da cor da pele em cobras do milho. A cor natural da cobra é um padrão de repetição de camuflagem preta e laranja, conforme demonstrado na [Figura 6.14 A](#). O fenótipo é produzido por dois pigmentos separados, ambos os quais estão sob controle genético. Um gene determina o pigmento laranja, e os alelos que consideraremos são o^+ (presença de pigmento laranja) e o (ausência de pigmento laranja). Outro gene determina o pigmento preto, e seus alelos são b^+ (presença de pigmento preto) e b (ausência de pigmento preto). Esses dois genes não estão ligados. O padrão natural é produzido pelo genótipo $o^+/-; b^+/-$. (O travessão representa a presença de qualquer alelo.) Uma cobra que é $o/o; b^+/-$ é preta, tendo em vista que não apresenta o pigmento laranja ([Figura 6.14 B](#)), e uma cobra que é $o^+/-; b/b$ é laranja, tendo em vista que não apresenta o pigmento preto ([Figura 6.14 C](#)). O duplo homocigoto recessivo $o/o; b/b$ é albino ([Figura 6.14 D](#)). Entretanto, observe que a cor rosa pálida do albino advém de um outro pigmento, a hemoglobina do sangue, que é visível através da pele dessa cobra quando os outros pigmentos estão ausentes. A cobra albina também demonstra claramente que existe outro elemento para o padrão de pigmentação da pele, além do pigmento: o motivo em repetição, no qual e ao redor do qual o pigmento é depositado.

Teste da complementação por meio da utilização de um heterocário

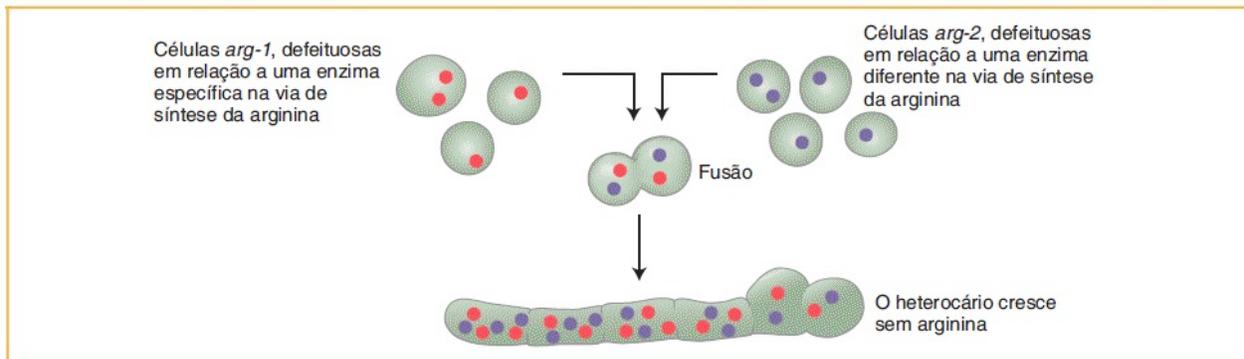


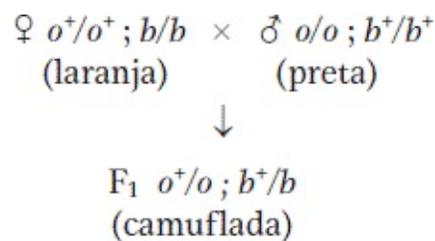
FIGURA 6.13 Um heterocário de *Neurospora* e fungos semelhantes mimetiza um estado diploide. Quando as células vegetativas se fundem, os núcleos haploides compartilham o mesmo citoplasma em um heterocário. Neste exemplo, os núcleos haploides com mutações em diferentes genes na via de síntese da arginina se complementam para produzir um *Neurospora* que deixa de necessitar de arginina.

Pigmentos sintetizados e herdados de modo independente



FIGURA 6.14 Em cobras *Pantherophis guttatus*, combinações dos pigmentos laranja e preto determinam os quatro fenótipos demonstrados. **A.** Uma cobra camuflada preta e laranja do tipo selvagem sintetiza ambos os pigmentos preto e laranja. **B.** Uma cobra preta não sintetiza o pigmento laranja. **C.** Uma cobra laranja não sintetiza o pigmento preto. **D.** Uma cobra albina não sintetiza pigmento preto, nem laranja. (Anthony Griffiths.)

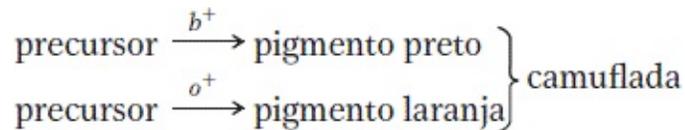
Se uma cobra laranja homozigota e uma cobra preta homozigota forem cruzadas, a F_1 é do tipo selvagem (camuflada), demonstrando a complementação:



Aqui, entretanto, uma F₂ demonstra uma proporção de 9:3:3:1 padrão:

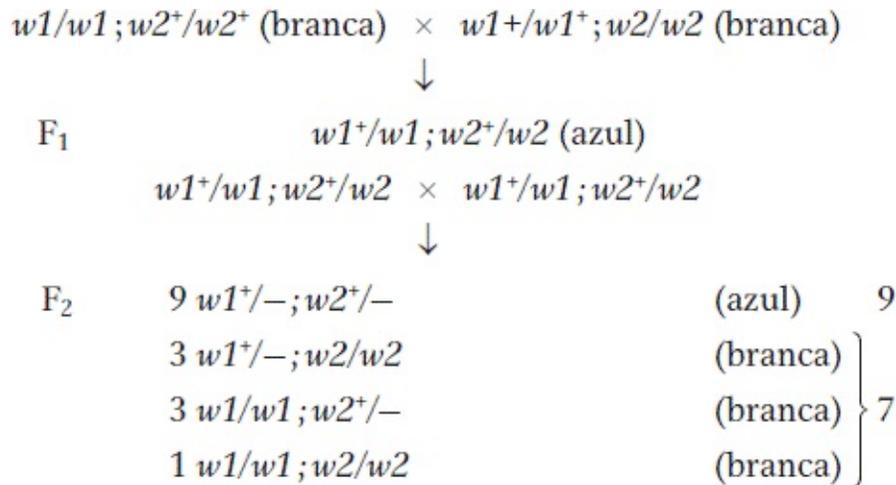
$$\begin{array}{r}
 \text{♀ } o^+/o; b^+/b \times \text{♂ } o^+/o; b^+/b \\
 \text{(camuflada)} \quad \text{(camuflada)} \\
 \downarrow \\
 \text{F}_2 \quad 9 \text{ } o^+/-; b^+/- \quad \text{(camuflada)} \\
 \quad \quad 3 \text{ } o^+/-; b/b \quad \text{(laranja)} \\
 \quad \quad 3 \text{ } o/o; b^+/- \quad \text{(preta)} \\
 \quad \quad 1 \text{ } o/o; b/b \quad \text{(albina)}
 \end{array}$$

A proporção de 9:3:3:1 é produzida em virtude de os dois genes para pigmento atuarem de modo independente no nível celular.



Se a presença de um mutante torna uma via bioquímica falha, a outra via ainda está ativa, produzindo a cor do outro pigmento. Ambas as vias falham apenas quando ambos os mutantes estão presentes, e não é produzido pigmento de nenhuma cor.

A proporção de 9:7 | Genes na mesma via bioquímica. A proporção da F₂ do cruzamento di-híbrido da campânula demonstra ambas as plantas azuis e brancas em uma proporção de 9:7. Como os referidos resultados podem ser explicados? A proporção de 9:7 é claramente uma modificação da proporção di-híbrida de 9:3:3:1, com 3:3:1 combinadas para perfazer 7; portanto, é inferido algum tipo de interação. O cruzamento das duas linhagens brancas e as gerações subsequentes podem ser representados como segue:



Claramente, nesse caso, o único modo por meio do qual é possível uma proporção de 9:7 é se o mutante duplo apresentar os mesmos fenótipos que os dois mutantes únicos. Portanto, a proporção modificada constitui um modo de identificar o fenótipo do mutante duplo. Além disso, os fenótipos idênticos dos mutantes únicos e duplos sugerem que cada alelo mutante controla uma etapa diferente na *mesma* via bioquímica. Os resultados demonstram que uma planta apresentará pétalas brancas se for homocigota em relação ao alelo mutante recessivo de *qualquer um* dos genes ou de *ambos* os genes. Para apresentar o fenótipo azul, uma planta deve apresentar no mínimo uma cópia do alelo dominante de ambos os genes, tendo em vista que ambos são necessários para completar as etapas sequenciais na via. Não importa qual esteja ausente, a mesma via bioquímica falha, produzindo o mesmo fenótipo. Portanto, três das classes genotípicas produzirão o mesmo fenótipo e, assim, em geral, resultam apenas dois fenótipos.

O exemplo nas campânulas envolveu etapas diferentes em uma via de síntese. Resultados semelhantes podem surgir a partir da regulação gênica. Um gene regulador com frequência atua por meio da produção de uma proteína que se liga a um sítio regulador *upstream* de um gene-alvo, facilitando a transcrição do gene (Figura 6.15). Na ausência da proteína reguladora, o gene-alvo será transcrito em níveis muito baixos, inadequados para as necessidades celulares. Cruzaremos uma linhagem pura *r/r* defeituosa para a proteína reguladora com uma linhagem pura *a/a* defeituosa para a proteína-alvo. O cruzamento é *r/r; a⁺/a⁺ × r⁺/r⁺; a/a*. O

di-híbrido $r^+/r; a^+/a$ demonstrará complementação entre os genótipos mutantes, tendo em vista que ambos, r^+ e a^+ , estão presentes, possibilitando a transcrição normal do alelo do tipo selvagem. Quando autofecundados, os di-híbridos da F_1 também resultarão em uma proporção fenotípica de 9:7 na F_2 :

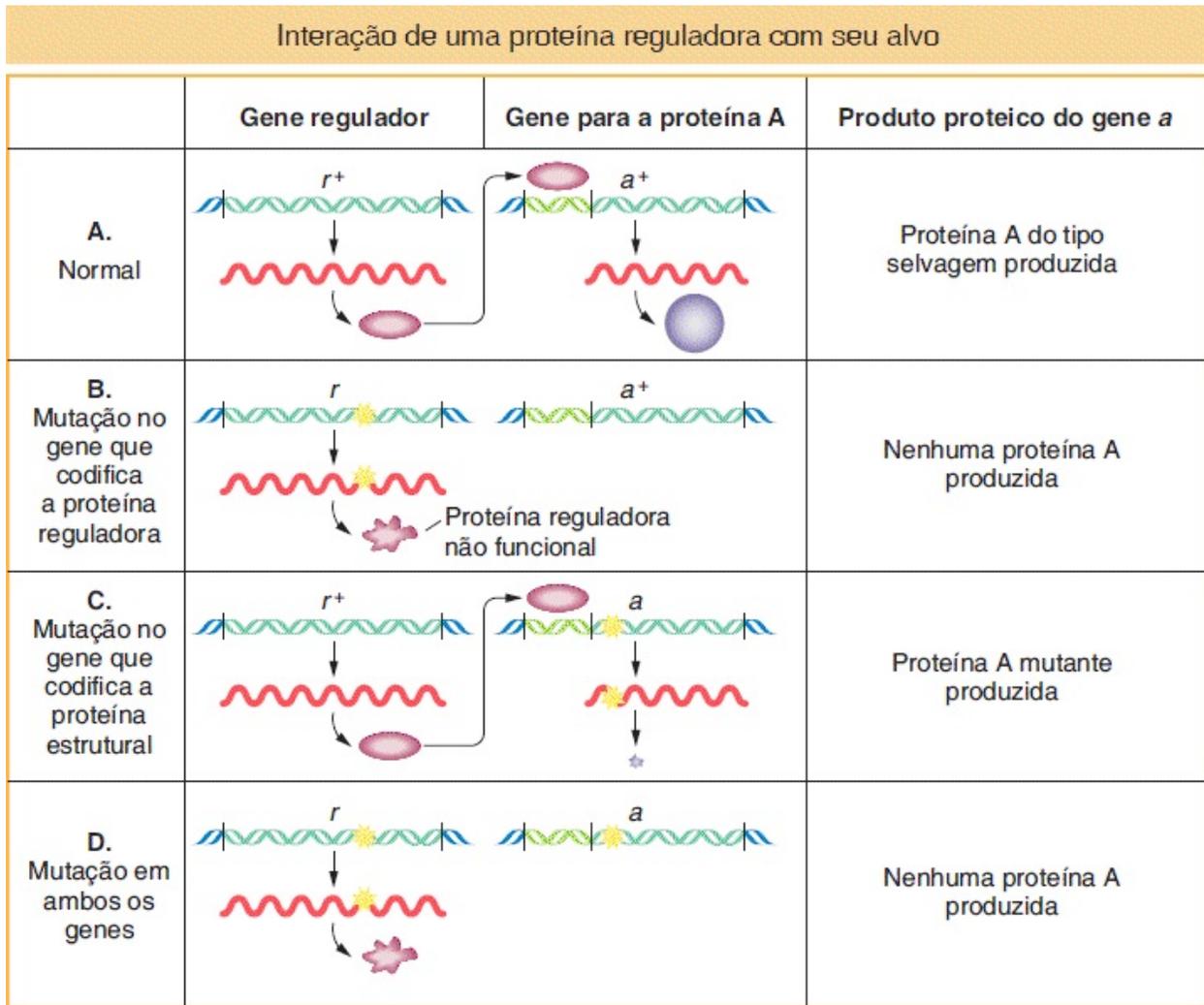


FIGURA 6.15 O gene r^+ codifica uma proteína reguladora, e o gene a^+ codifica uma proteína estrutural. Ambos têm de ser normais para que uma proteína estrutural funcional (“ativa”) seja sintetizada.

Proporção	Genótipo	Proteína a ⁺ funcional	Proporção
$\frac{9}{16}$	$r^+/- ; a^+/-$	Sim	9
$\frac{3}{16}$	$r^+/- ; a/a$	Não	
$\frac{3}{16}$	$r/r ; a^+/-$	Não	
$\frac{1}{16}$	$r/r ; a/a$	Não	

CONCEITO-CHAVE Uma proporção de 9:7 na F₂ sugere interação de genes na mesma via; a ausência de qualquer função gênica leva à ausência do produto final da via.

A proporção de 9:3:4 | Epistasia recessiva. Uma proporção de 9:3:4 na F₂ sugere um tipo de interação gênica denominado **epistasia**. Essa palavra significa “predominância sobre”, e se refere à situação na qual o mutante duplo demonstra o fenótipo de uma mutação, mas não de outra. A mutação que “predomina sobre” é *epistática*, enquanto a que “fica sob” é *hipostática*. A epistasia também resulta de os genes estarem na mesma via bioquímica. Em uma via de síntese simples, a mutação epistática é carregada por um gene que está mais *upstream* (mais inicialmente na via) do que o gene da mutação hipostática (Figura 6.16). O fenótipo mutante do gene *upstream* predomina, não importa o que esteja ocorrendo posteriormente na via.

Vejamos um exemplo a respeito da síntese do pigmento das pétalas na planta maria-olhos-azuis (*Collinsia parviflora*). A partir do tipo selvagem azul, iniciaremos com duas linhagens mutantes puras, uma com pétalas brancas (w/w) e a outra com pétalas magenta (m/m). Os genes w e m não estão ligados. A F₁ e a F₂ são como segue:

$w/w ; m^+/m^+$ (branca) \times $w^+/w^+ ; m/m$ (magenta)
 F_1 $w^+/w ; m^+/m$ (azul)

↓

$w^+/w ; m^+/m \times w^+/w ; m^+/m$

↓

F_2

9	$w^+/- ; m^+/-$ (azul)	9
3	$w^+/- ; m/m$ (magenta)	3
3	$w/w ; m^+/-$ (branca)	} 4
1	$w/w ; m/m$ (branca)	

Um modelo para epistasia recessiva

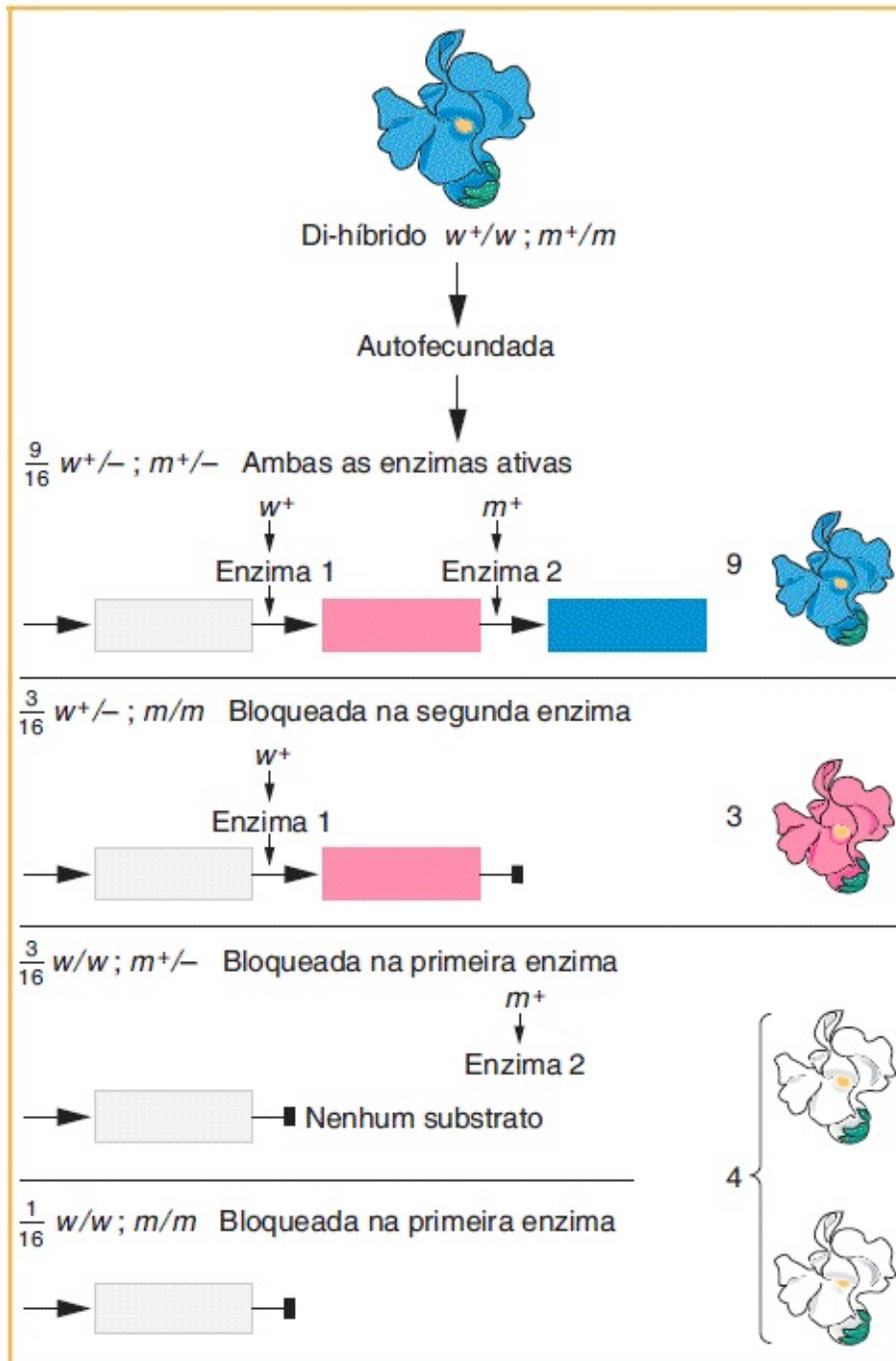


FIGURA 6.16 Alelos do tipo selvagem de dois genes (w^+ e m^+) codificam enzimas que catalisam etapas sucessivas na síntese de um pigmento azul das pétalas. As plantas homocigotas m/m produzem flores magenta, e as plantas homocigotas w/w produzem flores brancas. O mutante duplo $w/w ; m/m$ também produz flores brancas, indicando que o branco é epistático em relação ao magenta.

Na F_2 , a proporção fenotípica de 9:3:4 é diagnóstica de epistasia recessiva. Assim como no caso precedente, novamente observamos que a proporção nos informa qual é obrigatoriamente o fenótipo do duplo mutante, tendo em vista que o componente $\frac{4}{16}$ da proporção deve ser um agrupamento de uma classe mutante única ($\frac{3}{16}$) mais a classe mutante dupla ($\frac{1}{16}$). Portanto, o mutante duplo expressa apenas um dos dois fenótipos mutantes; assim, por definição, branco tem de ser epistático em relação a magenta. (Para encontrar o mutante duplo dentro do grupo, as plantas brancas da F_2 deveriam ser individualmente submetidas ao cruzamento-teste.) Essa interação é denominada epistasia recessiva, tendo em vista que um fenótipo recessivo (branco) supera o outro fenótipo. A epistasia dominante será considerada na próxima seção.

No nível celular, podemos justificar a epistasia recessiva em *Collinsia* por meio do tipo de via a seguir (ver também [Figura 6.16](#)).



Observe que a mutação epistática ocorre em uma etapa na via que leva ao pigmento azul; essa etapa é anterior à etapa que é bloqueada pela mutação mascarada.

Outro caso informativo de epistasia recessiva é a cor amarela da pelagem de alguns cães labrador retriever. Dois alelos, B e b , fazem referência às pelagens preta e marrom, respectivamente. Os dois alelos produzem melanina preta e marrom. O alelo e de outro gene é epistático em relação a esses alelos, proporcionando uma pelagem amarela ([Figura 6.17](#)). Portanto, ambos os genótipos $B/-$; e/e e b/b ; e/e produzem um fenótipo amarelo, enquanto $B/-$; $E/-$ e b/b ; $E/-$ são preto e marrom, respectivamente. Esse caso de epistasia *não* é causado por um bloqueio *upstream* na via que leva ao pigmento escuro. Cães amarelos podem produzir pigmento preto ou marrom, conforme pode ser observado em seus narizes e seus lábios. A ação do alelo e é evitar a deposição do pigmento nos pelos. Nesse caso, o gene epistático está *dowstream no desenvolvimento*; ele representa um tipo de alvo do desenvolvimento que tem de ser de genótipo E antes que o pigmento possa ser depositado.



FIGURA 6.17 Três cores de pelagem diferentes em labrador retriever. Dois alelos B e b de um gene de pigmento determinam (A) preto e (B) marrom, respectivamente. Em um gene em separado, E possibilita a deposição da cor na pelagem, e e/e impede a deposição, resultando (C) no fenótipo dourado. A parte C ilustra a epistasia recessiva. (Anthony Griffiths.)

CONCEITO-CHAVE A epistasia é inferida quando um alelo mutante de um gene mascara a expressão de um alelo mutante de outro gene e em vez disso expressa o seu próprio fenótipo.

Em fungos, a análise de tétrades é útil na identificação de um mutante duplo. Por exemplo, um asco que contém metade dos seus produtos como do tipo selvagem deve conter mutantes duplos. Considere o cruzamento:

$$a \cdot b^+ \times a^+ \cdot b$$

Em alguma proporção da progênie, os alelos a e b segregarão juntos (um asco ditipo não parental). Uma referida tétrade demonstrará os fenótipos a seguir:

tipo selvagem $a^+ \cdot b^+$ mutante duplo $a \cdot b$

tipo selvagem $a^+ \cdot b^+$ mutante duplo $a \cdot b$

Portanto, o mutante duplo obrigatoriamente tem o genótipo não do tipo selvagem e pode ser avaliado de acordo. Se o fenótipo for o fenótipo a , então b está sendo sobrepujado; se o fenótipo for o fenótipo b , então a está sendo sobrepujado. Se ambos os fenótipos estiverem presentes, então não há epistasia.

A proporção de 12:3:1 | Epistasia dominante. Em dedaleiras (*Digitalis purpurea*), dois genes interagem na via que determina a coloração das pétalas. Os dois genes não estão ligados. Um gene afeta a intensidade do pigmento vermelho na pétala; o alelo *d* resulta na cor vermelho-clara observada em populações naturais de dedaleiras, enquanto *D* é um alelo mutante que produz a cor vermelho-escura (Figura 6.18). O outro gene determina em quais células o pigmento é sintetizado: o alelo *w* possibilita a síntese do pigmento por todas as pétalas assim como no tipo selvagem, mas o alelo mutante *W* confina a síntese do pigmento às pequenas manchas na garganta. Se autofecundarmos um di-híbrido *D/d; W/w*, a proporção da F_2 é como segue:

9 <i>D/-; W/-</i> (branca com manchas)	}	12
3 <i>d/d; W/-</i> (branca com manchas)		
3 <i>D/-; w/w</i> (vermelho-escura)		3
1 <i>d/d; w/w</i> (vermelho-clara)		1

A proporção nos informa que o alelo dominante *W* é epistático, produzindo a proporção 12:3:1. O componente $\frac{12}{16}$ da proporção inclui obrigatoriamente a classe mutante dupla ($\frac{9}{16}$), que é claramente de fenótipo branco, estabelecendo a epistasia do alelo dominante *W*. Os dois genes atuam em uma via comum do desenvolvimento: *W* evita a síntese do pigmento vermelho, mas apenas em uma classe especial de células que constituem a área principal da pétala; a síntese é limitada às manchas da garganta. Quando a síntese é permitida, o pigmento pode ser produzido em concentrações altas ou baixas.

Epistasia dominante em virtude
de uma mutação branca



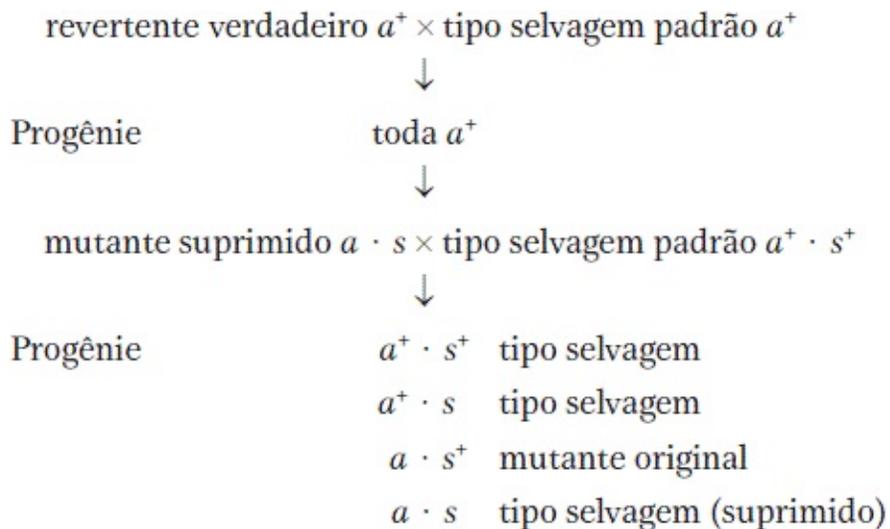
FIGURA 6.18 Em dedaleiras, D e d causam pigmentos escuros e claros, respectivamente, enquanto o W epistático restringe o pigmento às manchas na garganta. (Anthony Griffiths.)

Supressores. Não é fácil selecionar ou triar especificamente interações epistáticas e casos de epistasia devem ser construídos por meio da laboriosa combinação de duas mutações candidatas por vez. Entretanto, em relação ao nosso próximo tipo de interação gênica, o experimentador pode selecionar prontamente alelos mutantes de interesse. Um **supressor** é um alelo mutante de um gene que reverte o efeito de uma mutação de outro gene, resultando em um fenótipo do tipo selvagem ou próximo do tipo selvagem. A supressão implica que o gene-alvo e o gene supressor normalmente interagem em algum nível funcional em seus estados do tipo selvagem. Por exemplo, presuma que um alelo a^+ produza o fenótipo normal, enquanto um alelo mutante recessivo a resulte em uma anormalidade. Um alelo mutante recessivo s em outro gene suprime o efeito de a e, assim, o genótipo $a/a \cdot s/s$ apresentará o fenótipo do tipo selvagem (semelhante a a^+). Alelos supressores por vezes não apresentam efeito na ausência da outra mutação; em um referido caso, o fenótipo de $a^+/a^+ \cdot s/s$ seria do tipo selvagem.

Em outros casos, o alelo supressor produz o seu próprio fenótipo anormal.

A triagem de supressores é bem direta. Inicie com um mutante em algum processo de interesse, exponha esse mutante a agentes que causem mutação, tal como radiação de alta energia, e trie os descendentes em relação aos tipos selvagens. Em haploides tais como fungos, a triagem é realizada simplesmente por meio do plaqueamento de células mutagenizadas e da observação das colônias com fenótipos do tipo selvagem. Na maior parte, os tipos selvagens que são originados desse modo são meramente reversões do evento mutacional original e são denominados **revertentes**. Entretanto, alguns serão “pseudorrevertentes”, mutantes duplos nos quais uma das mutações é um supressor.

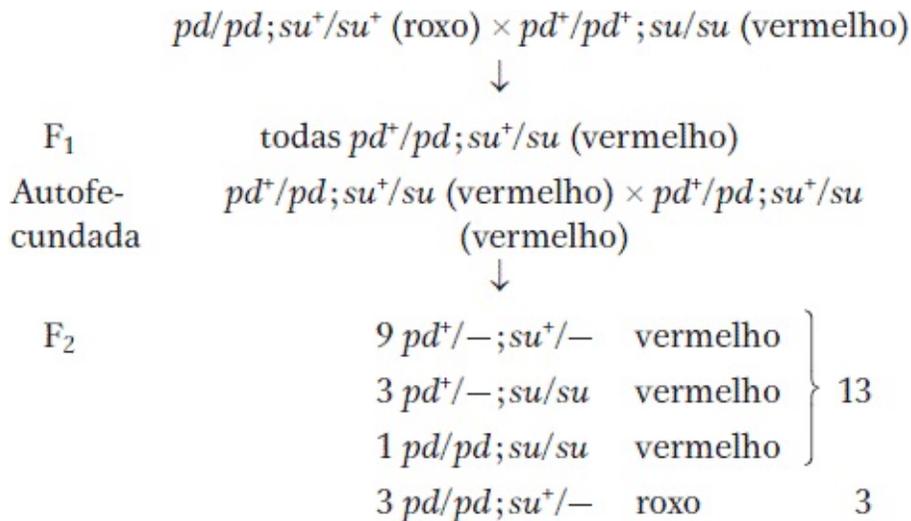
Os estados revertente e suprimido podem ser distinguidos por meio de cruzamento apropriado. Por exemplo, em leveduras, os dois resultados seriam distinguidos como segue:



O surgimento do fenótipo mutante original identifica o genitor como um mutante suprimido.

Em diploides, os supressores produzem diversas proporções de F_2 modificadas, que são úteis na confirmação da supressão. Vejamos um exemplo da vida real de *Drosophila*. O alelo recessivo *pd* resulta na cor dos olhos roxa quando não suprimido. Um alelo *su* recessivo não apresenta por si próprio um

fenótipo detectável, mas suprime o alelo recessivo não ligado *pd*. Portanto, *pd/pd; su/su* tem o aspecto do tipo selvagem e apresenta olhos vermelhos. A análise a seguir ilustra o padrão de herança. Uma mosca com olhos roxos homozigota é cruzada com uma com olhos vermelhos homozigota que carrega o supressor.



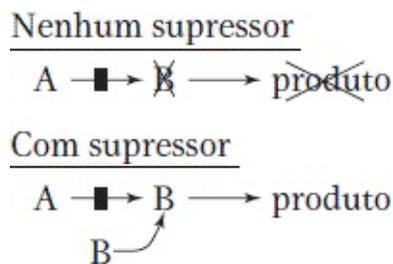
A proporção geral na F_2 é de 13 vermelhos:3 roxos. O componente de $\frac{13}{16}$ obrigatoriamente inclui o mutante duplo, que é claramente de fenótipo do tipo selvagem. Essa proporção é esperada a partir de um supressor recessivo que por si próprio não apresenta fenótipo detectável.

Por vezes a supressão é confundida com epistasia. Entretanto, a diferença-chave é que um supressor cancela a expressão de um alelo mutante e restaura o fenótipo do tipo selvagem correspondente. Além disso, com frequência apenas dois fenótipos segregam (assim como nos exemplos precedentes), em vez de três, como na epistasia.

Como os supressores atuam no nível molecular? Existem muitos mecanismos possíveis. Um tipo de supressão particularmente útil tem por base a ligação física de produtos gênicos na célula — por exemplo, ligação entre proteínas. Presuma que duas proteínas normalmente se combinem para proporcionar algum tipo de função celular. Quando uma mutação causa uma alteração no formato de uma proteína, ela deixa de se combinar à outra; portanto, a função é perdida ([Figura](#)

6.19). Entretanto, uma mutação supressora que causa uma alteração no formato compensatória na segunda proteína pode restaurar a combinação, portanto, a função normal. Nessa figura, se os genótipos fossem diploides que representam uma F_2 de um di-híbrido, então resultaria uma proporção de 14:2, tendo em vista que os únicos genótipos mutantes seriam $m/m \cdot s^+/s^+$ (1/16) e $m^+/m^+ \cdot s/s$ (1/16), totalizando 2/16. Se esse fosse um cruzamento di-híbrido haploide (tal como $m^+ s^+ \times m s$), resultaria uma proporção de 1:1. A partir das proporções de supressores em geral, com frequência as proteínas que interagem podem ser deduzidas.

Alternativamente, quando uma mutação causa um bloqueio em uma via metabólica, o supressor encontra algum modo de superar o bloqueio — por exemplo, por meio do redirecionamento de intermediários similares para além do bloqueio da via. No exemplo a seguir, o supressor fornece um intermediário B para contornar o bloqueio.



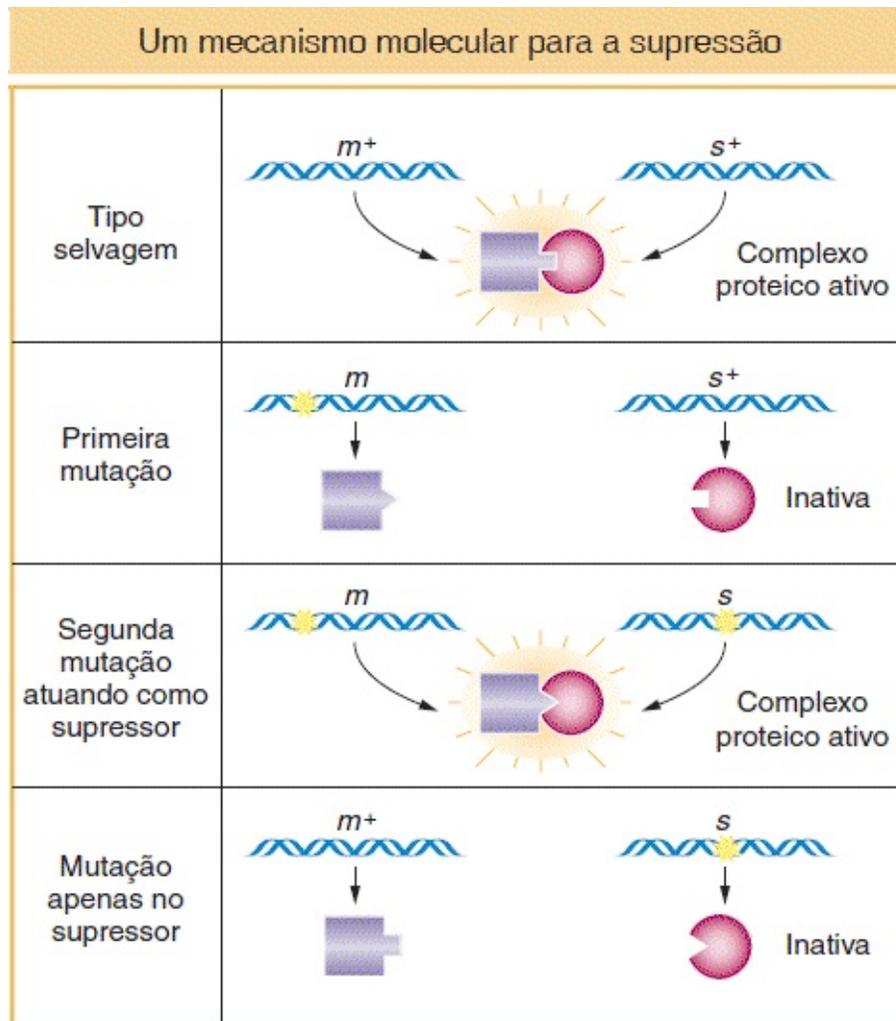


FIGURA 6.19 Uma primeira mutação altera o sítio de ligação de uma proteína, de modo que ela não consegue mais se ligar a um parceiro. Uma mutação supressora no parceiro altera o sítio de ligação, de modo que ambas as proteínas são capazes de se ligar novamente.

Em diversos organismos, foram encontrados *supressores sem sentido* — mutações nos genes de tRNA que resultam em um anticódon que se ligará a um códon de parada prematuro em uma sequência codificadora mutante. Portanto, o supressor possibilita que a tradução prossiga além do bloqueio anterior e produza uma proteína completa, em vez de uma proteína truncada. Essas mutações supressoras com frequência apresentam poucos efeitos sobre o fenótipo além da supressão.

CONCEITO-CHAVE Alelos mutantes denominados supressores cancelam o efeito de um alelo mutante de outro gene, resultando em fenótipo do tipo selvagem.

Modificadores. Como a denominação sugere, uma mutação **modificadora** em um segundo *locus* altera o grau de expressão de um gene mutado no primeiro *locus*. Os genes reguladores fornecem uma ilustração simples. Assim como em um exemplo anterior, as proteínas reguladoras se ligam à sequência do DNA *upstream* do sítio de início da transcrição. Essas proteínas regulam o nível de transcrição. Na discussão sobre a complementação, consideramos uma mutação nula de um gene regulador que evitou quase completamente a transcrição. Entretanto, algumas mutações reguladoras alteram o nível de transcrição do gene-alvo, de modo que mais ou menos proteína é produzida. Em outras palavras, uma mutação em uma proteína reguladora pode diminuir ou aumentar o gene transcrito. Vejamos um exemplo que utiliza uma mutação *b* em um regulador que regula para menos, que afeta o gene *A* em um fungo, tal como levedura. Observamos o efeito de *b* sobre uma mutação *leaky* no gene *A*. Uma mutação *leaky* é uma mutação com algum nível baixo de função gênica. Cruzamos uma mutação gotejante *a* com a mutação reguladora *b*:

Mutante *leaky* $a \cdot b^+$ \times Regulador ineficiente $a^+ \cdot b$

Progênie	Fenótipo
$a^+ \cdot b^+$	tipo selvagem
$a^+ \cdot b$	defeituoso (baixa transcrição)
$a \cdot b^+$	defeituoso (proteína A defeituosa)
	extremamente defeituoso (baixa transcrição da proteína)

$a \cdot b$

defeituosa)

Portanto, a ação do modificador é observada no aparecimento de duas graduações de fenótipos mutantes *dentro* da progênie *a*.

Letais sintéticos. Em alguns casos, quando dois mutantes únicos viáveis são intercruzados, os mutantes duplos resultantes são letais. Em uma F_2 diploide, esse resultado seria manifestado como uma proporção de 9:3:3, tendo em vista que o mutante duplo (que seria o componente “1” da proporção) estaria ausente. Esses **letais sintéticos** podem ser considerados uma categoria especial de interação gênica. Eles podem apontar para tipos específicos de interações de produtos gênicos. Por exemplo, a análise do genoma revelou que a evolução produziu muitos sistemas duplicados dentro da célula. Uma vantagem desses sistemas duplicados pode ser o fornecimento de “cópias de segurança”. Se houver mutações nulas nos genes em ambos os sistemas duplicados, então um sistema defeituoso não apresentará uma cópia de segurança, e o indivíduo não apresentará a função essencial e morrerá. Em outro caso, uma mutação *leaky* em uma etapa de uma via bioquímica pode causar a diminuição da velocidade da via, mas deixar função suficiente para a vida. Entretanto, se mutantes duplos são combinados, cada um com uma mutação *leaky* em uma etapa diferente, a via inteira é interrompida. Uma versão da última interação é de duas mutações em proteínas que interagem, conforme demonstrado na [Figura 6.20](#).

Nas discussões anteriores sobre proporções mendelianas modificadas, todos os cruzamentos eram autofecundações de di-híbridos. Como um exercício, você pode querer calcular as proporções que seriam produzidas nos mesmos sistemas se fossem realizados cruzamentos-teste em vez de autofecundações.

CONCEITO-CHAVE Uma diversidade de proporções da F_1 de 9:3:3:1 modificadas pode revelar tipos específicos de interação gênica.

Um resumo de algumas das proporções que revelam a interação gênica está demonstrado na [Tabela 6.2](#).

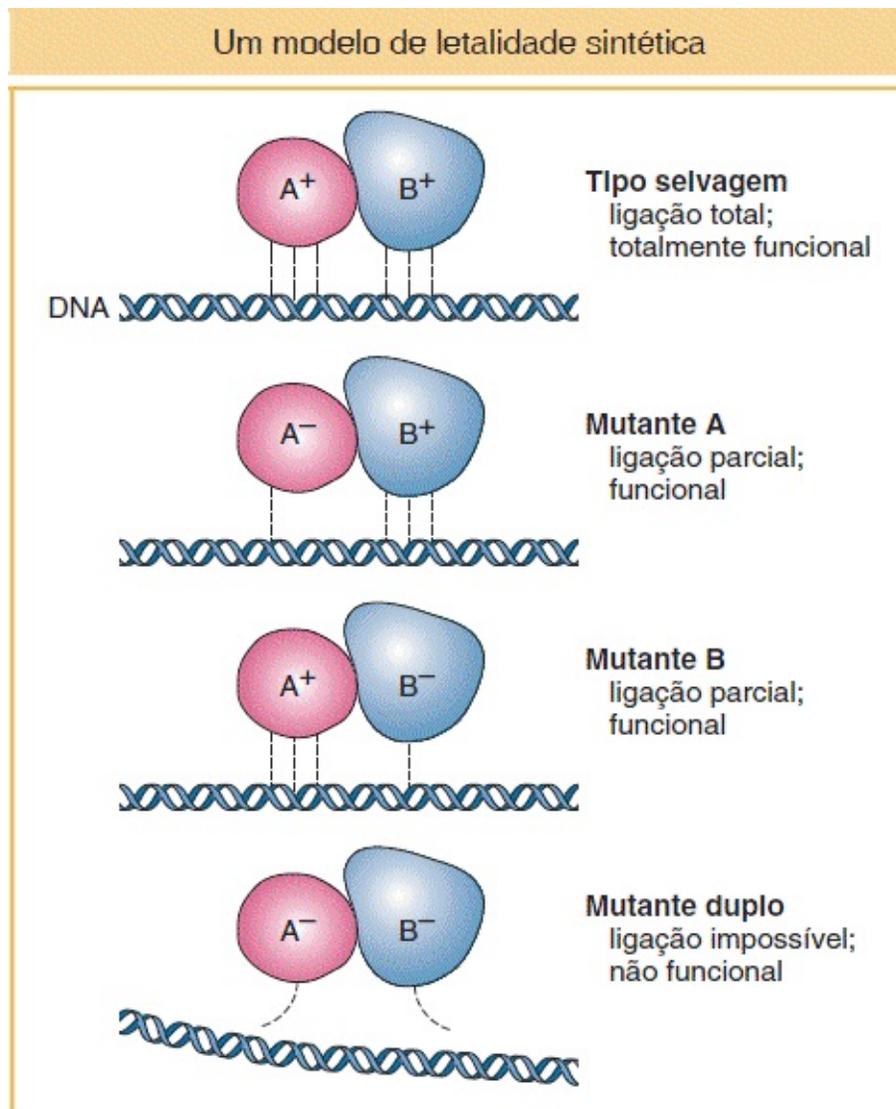


FIGURA 6.20 Duas proteínas em interação realizam alguma função essencial em algum substrato, tal como DNA, mas primeiramente precisam se ligar a ele. A ligação reduzida de qualquer proteína possibilita a permanência de algumas funções, mas a ligação reduzida de ambas é letal.

Tabela 6.2 Algumas proporções de F₂ modificadas.

	9:3:3:1 Nenhuma interação
	9:7 Genes na mesma via
	9:3:4 Epistasia recessiva
	12:3:1 Epistasia dominante
	13:3 O supressor não apresenta fenótipo
	14:2 O supressor é semelhante ao mutante

Nota: algumas dessas proporções podem ser produzidas com outros mecanismos de interação.

6.4 Penetrância e expressividade

Na análise da herança monogênica, existe uma tendência natural de escolher mutantes que produzem proporções mendelianas claras. Nos referidos casos, podemos utilizar o fenótipo para distinguir os genótipos mutantes e do tipo selvagem com quase 100% de certeza. Nesses casos, dizemos que a mutação é 100% *penetrante* no fenótipo. Entretanto, muitas mutações demonstram penetrância *incompleta*: ou seja, nem todos os indivíduos com o genótipo expressam o fenótipo correspondente. Portanto, a **penetrância** é definida como a porcentagem de *indivíduos* com um determinado alelo que exibem o fenótipo associado àquele alelo.

Por que um organismo apresentaria um determinado genótipo e ainda assim não expressaria o fenótipo correspondente? Existem diversos motivos possíveis:

1. *A influência do ambiente.* Indivíduos com o mesmo genótipo podem demonstrar uma diversidade de fenótipos, dependendo do ambiente. A variação dos fenótipos em relação aos indivíduos mutantes e do tipo selvagem pode se sobrepor: o fenótipo de um indivíduo mutante que cresceu em um conjunto de circunstâncias pode corresponder ao fenótipo de um indivíduo do tipo selvagem que cresceu em um conjunto de circunstâncias diferente. Se essa correspondência ocorrer, o mutante não pode ser distinguido do tipo selvagem.
2. *A influência de interação com outros genes.* Modificadores não caracterizados, genes epistáticos ou supressores no restante do genoma

atuam para prevenir a expressão do fenótipo típico.

3. *A sutileza do fenótipo mutante.* Os efeitos sutis ocasionados pela ausência de uma função gênica podem ser de difícil mensuração em uma situação de laboratório.

Um exemplo típico com penetrância incompleta está demonstrado na [Figura 6.21](#). Nesse heredograma humano, observamos um fenótipo herdado normalmente de modo dominante desaparecendo na segunda geração, apenas para reaparecer na próxima.

Outra medida para descrever a variação da expressão fenotípica é denominada **expressividade**. A expressividade mede o grau no qual um determinado alelo é expresso no nível fenotípico; ou seja, a expressividade mede a intensidade do fenótipo. Por exemplo, animais “marrons” (genótipo b/b) de diferentes estoques podem demonstrar intensidades muito diferentes do pigmento marrom, do claro até o escuro. Em relação à penetrância, a expressividade variável pode ocorrer em virtude da variação na constituição alélica do restante do genoma ou de fatores ambientais. A [Figura 6.22](#) ilustra a distinção entre penetrância e expressividade. Um exemplo de expressividade variável em cães é observado na [Figura 6.23](#).

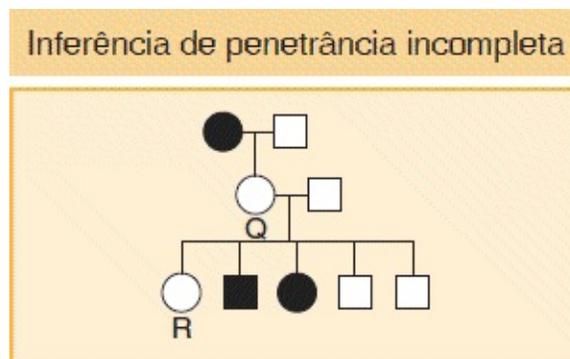


FIGURA 6.21 Neste heredograma humano de um alelo dominante que não é totalmente penetrante, a pessoa Q não demonstra o fenótipo, mas transmitiu o alelo dominante para no mínimo dois descendentes. Tendo em vista que alelo não é totalmente penetrante, o restante da progênie (p. ex., R) pode ter herdado o alelo dominante ou não.

Comparação entre penetrância e expressividade

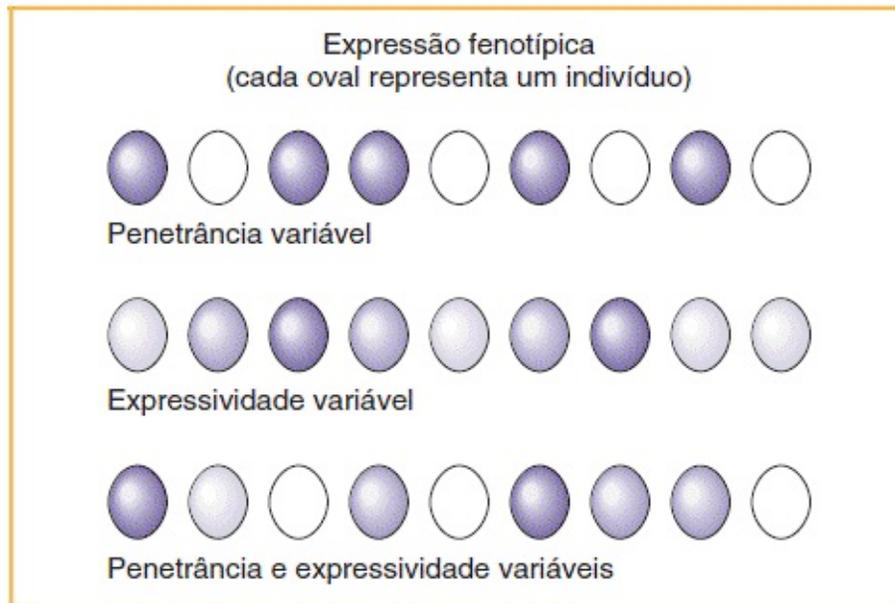


FIGURA 6.22 Presuma que todos os indivíduos demonstrados apresentam o mesmo alelo de um pigmento (P) e possuem o mesmo potencial de produzir o pigmento. Os efeitos do restante do genoma e do ambiente podem suprimir ou modificar a produção do pigmento em qualquer indivíduo. A cor indica o nível de expressão.

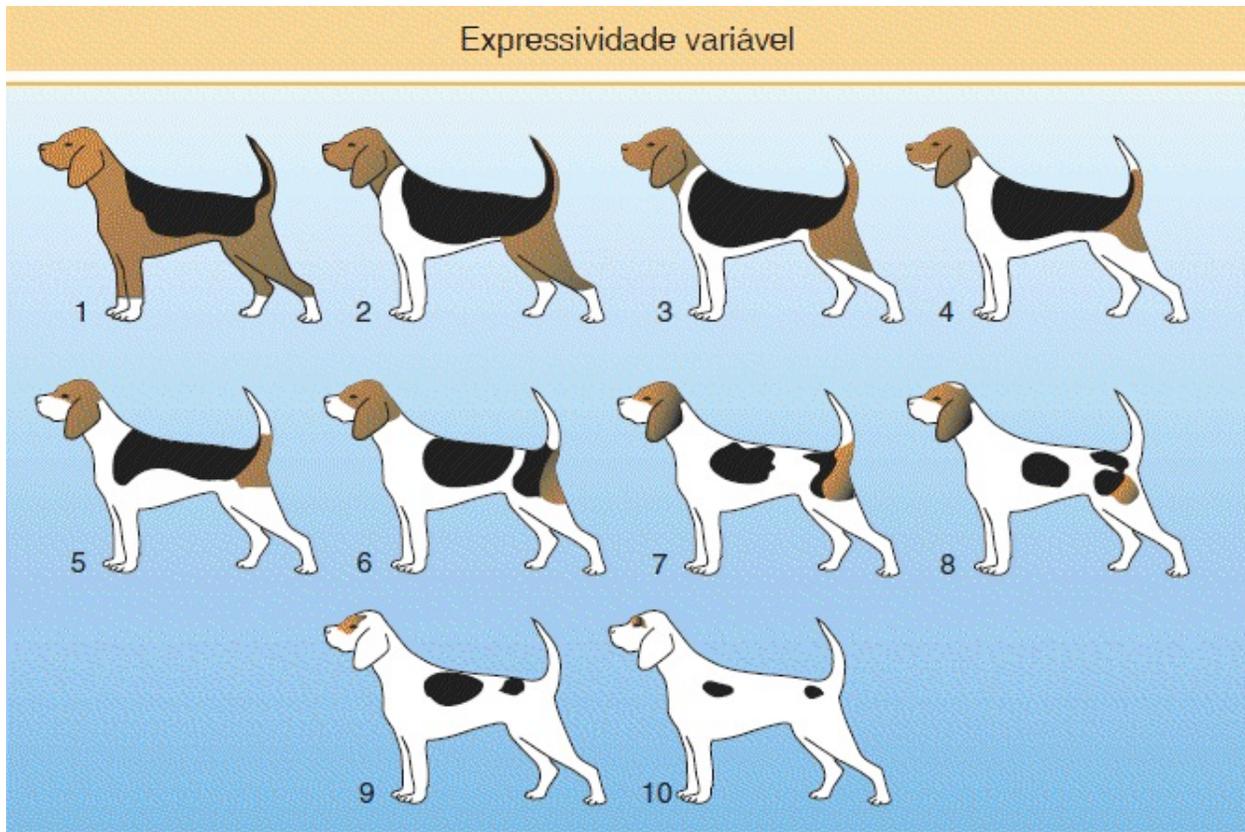


FIGURA 6.23 Dez gradações de padrões de manchas não pigmentadas em beagles. Cada um desses cães apresenta o alelo S^P , responsável pelas manchas não pigmentadas nos cães. A variação é causada pela variação em outros *loci*.

Os fenômenos de penetrância incompleta e expressividade variável podem tornar qualquer tipo de análise genética substancialmente mais difícil, incluindo a análise de heredogramas humanos e as previsões no aconselhamento genético. Por exemplo, esse com frequência é o caso em que um alelo que causa uma doença não é totalmente penetrante. Portanto, uma pessoa poderia apresentar o alelo, mas não demonstrar sinais da doença. Se esse for o caso, é difícil fornecer um claro laudo genético de saúde para uma pessoa em um heredograma de doença (p. ex., a pessoa R na [Figura 6.21](#)). Por outro lado, a análise de heredogramas por vezes consegue identificar pessoas que não expressam, mas que quase certamente apresentam um genótipo de doença (p. ex., o indivíduo Q na [Figura 6.21](#)). De modo semelhante, a expressividade variável pode complicar o aconselhamento, tendo em vista que pessoas com baixa expressividade poderiam ser erroneamente

diagnosticadas.

Embora a penetrância e a expressividade possam ser quantificadas, não obstante, elas representam situações “nebulosas”, tendo em vista que raramente é possível identificar fatores específicos que causam a variação sem pesquisas substanciais adicionais.

CONCEITO-CHAVE Os termos *penetrância* e *expressividade* quantificam a modificação do efeito de um gene por meio da variação do ambiente e do *background* genético; eles medem, respectivamente, a porcentagem de casos nos quais o fenótipo é observado e a sua gravidade.

RESUMO

Um gene não atua isoladamente; em vez disso, ele atua em conjunto com muitos outros genes no genoma. Na análise genética direta, a dedução dessas interações complexas é um estágio importante da pesquisa. As mutações individuais são testadas primeiramente a respeito de suas relações de dominância, um tipo de interação alélica. As mutações recessivas com frequência resultam da haplossuficiência do alelo do tipo selvagem, enquanto as mutações dominantes com frequência são o resultado da haploinsuficiência do tipo selvagem ou da ação do mutante como um dominante negativo (um polipeptídio trapaceiro). Algumas mutações causam efeitos graves ou até mesmo morte (mutações letais). A letalidade de uma mutação homozigota recessiva é um modo de avaliar se um gene é essencial no genoma.

A interação de diferentes genes resulta de sua participação na mesma via bioquímica ou em vias de conexão de diversos tipos — síntese, transdução de sinal ou desenvolvimento. A dissecação genética das interações gênicas tem início por meio da reunião, por parte do experimentador, de mutantes que afetam um caractere de interesse. O teste de complementação determina se duas mutações recessivas distintas são de um gene ou de dois genes diferentes. Os genótipos mutantes são reunidos em um indivíduo da F_1 , e se o fenótipo for mutante, então

não ocorreu nenhuma complementação e os dois alelos são obrigatoriamente do mesmo gene. Se o fenótipo for do tipo selvagem, então ocorreu complementação, e os alelos têm de ser de genes diferentes.

A interação dos diferentes genes pode ser detectada por meio do teste de mutantes duplos, tendo em vista que a interação alélica implica a interação de produtos gênicos no nível funcional. Alguns tipos-chave de interação são a epistasia, a supressão e a letalidade sintética. A epistasia é a substituição de um fenótipo mutante produzido por uma mutação por um fenótipo mutante produzido por mutação em outro gene. A observação de epistasia sugere uma via em comum, seja química ou do desenvolvimento. Um supressor é uma mutação de um gene que consegue restaurar o fenótipo do tipo selvagem em uma mutação em outro gene. Os supressores com frequência revelam proteínas ou ácidos nucleicos que interagem fisicamente. Algumas combinações de mutantes viáveis são letais, um resultado conhecido como letalidade sintética. Os *letais sintéticos* podem revelar uma diversidade de interações, dependendo da natureza das mutações.

Os diferentes tipos de interações gênicas produzem proporções di-híbridas de F_2 que são modificações do padrão de 9:3:3:1. Por exemplo, a epistasia recessiva resulta em uma proporção de 9:3:4.

Em termos mais gerais, a interação gênica e a interação do gene com o ambiente são reveladas por meio da penetrância variável (a capacidade de um genótipo de expressar a si próprio no fenótipo) e da expressividade (o grau quantitativo da manifestação fenotípica de um genótipo).

TERMOS-CHAVE

alelo letal

alelos múltiplos

alelo pleiotrópico

codominância

complementação

dominância incompleta

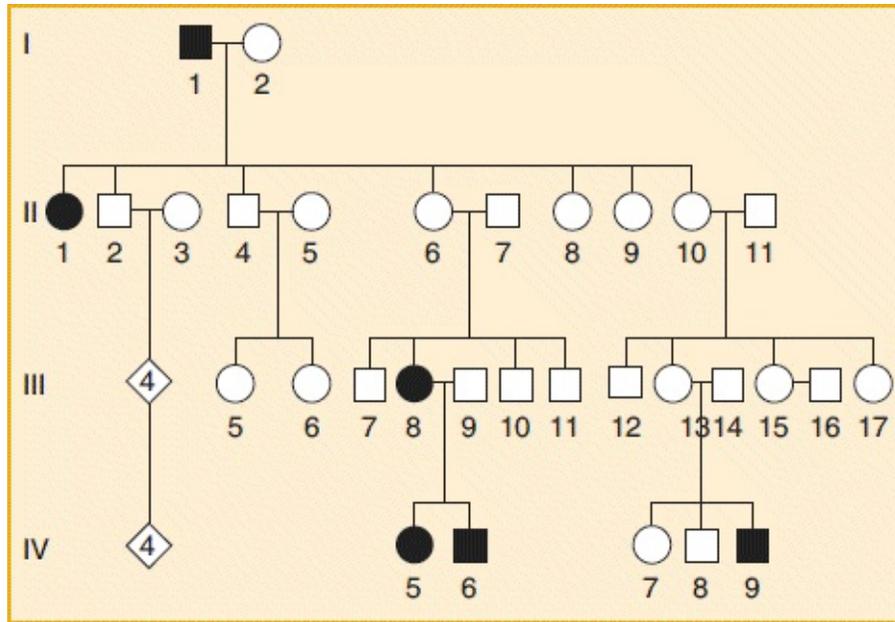
dominância total (completa)

epistasia
expressividade
gene essencial
heterocário
hipótese um gene–um polipeptídio
letal sintético
modificador
mutação dominante negativa
mutação nula
mutantes duplos
mutações sensíveis à temperatura (st)
penetrância
revertente
RNA funcional
série alélica (alelos múltiplos)
supressor
temperatura permissiva
temperatura restritiva
teste de complementação

PROBLEMAS RESOLVIDOS

Problema resolvido 1. A maior parte dos heredogramas demonstra a polidactilia (ver [Figura 2.25](#)) herdada como autossômica dominante rara, mas os heredogramas de algumas famílias não se ajustam totalmente aos padrões esperados em relação à referida herança. Um referido heredograma está demonstrado aqui. (Os losangos não sombreados fazem referência aos números especificados de pessoas não afetadas de sexo desconhecido.)

- a. Qual irregularidade esse heredograma demonstra?
- b. Qual fenômeno genético esse heredograma ilustra?



c. Sugira um mecanismo de interação gênica específico que possa produzir um referido heredograma demonstrando os genótipos dos familiares pertinentes.

Solução

a. A expectativa normal em relação a um autossômico dominante é que cada indivíduo afetado apresente um progenitor afetado, mas essa expectativa não é observada nesse heredograma, o que constitui a irregularidade. Quais são algumas possíveis explicações?

Alguns casos de polidactilia poderiam ser causados por um gene diferente, um que seja um gene dominante ligado ao X? Essa sugestão não é útil, tendo em vista que ainda precisamos explicar a ausência da condição nas pessoas II-6 e II-10. Além disso, postular a herança recessiva, seja autossômica ou ligada ao sexo, exige que muitas pessoas no heredograma sejam heterozigotas, o que é inadequado, tendo em vista que a polidactilia é uma condição rara.

b. Portanto, resta-nos a conclusão de que a polidactilia por vezes é incompletamente penetrante. Conforme descrito neste capítulo, alguns indivíduos que apresentam o genótipo em relação a um fenótipo em particular não o expressam. Nesse heredograma, II-6 e II-10 aparentam pertencer a essa categoria; eles obrigatoriamente carregam o gene da polidactilia herdado de I-1, tendo em

vista que o transmitem à sua progênie.

c. Conforme discutido neste capítulo, a supressão ambiental da expressão gênica pode causar penetrância incompleta, assim como a supressão por outro gene. Para fornecer a explicação genética solicitada, é preciso elaborar uma hipótese genética. O que precisamos explicar? A chave é que I-1 transmite a mutação para dois tipos de progênie, representadas por II-1, que expressa o fenótipo mutante, e por II-6 e II-10, que não expressam. (A partir do heredograma, não podemos dizer se os outros filhos de I-1 apresentam o alelo mutante.) A supressão genética está atuando? I-1 não apresenta um alelo supressor, tendo em vista que expressa polidactilia. Assim, a única pessoa da qual o supressor poderia advir é I-2. Além disso, I-2 deve ser heterozigoto em relação ao alelo supressor, tendo em vista que no mínimo um de seus filhos expressa polidactilia. Portanto, o alelo supressor tem de ser dominante. Sendo assim, formulamos a hipótese de que o cruzamento na geração I deve ter sido:

$$(I-1) P/p \cdot s/s \times (I-2) p/p \cdot S/s,$$

em que *S* é o supressor e *P* é o alelo responsável pela polidactilia. A partir dessa hipótese, prevemos que a progênie será composta pelos quatro tipos a seguir, se os genes se distribuírem:

Genótipo	Fenótipo	Exemplo
$P/p \cdot S/s$	normal (suprimido)	II-6, II-10
$P/p \cdot s/s$	polidáctilo	II-1
$p/p \cdot S/s$	normal	
$p/p \cdot s/s$	normal	

Se *S* for raro, as progênies de II-6 e II-10 serão:

Genótipo da progênie	Exemplo
$P/p \cdot S/s$	III-13
$P/p \cdot s/s$	III-8
$p/p \cdot S/s$	
$p/p \cdot s/s$	

Não podemos descartar as possibilidades de que II-2 e II-4 apresentem o genótipo $P/p \cdot S/s$ e que, ao acaso, nenhum de seus descendentes seja afetado.

Problema resolvido 2. Besouros de uma determinada espécie podem apresentar coberturas das asas verde, azul ou turquesa. Besouros virgens foram selecionados a partir de uma população de laboratório polimórfica e foram cruzados para determinar a herança da cor das coberturas das asas. Os cruzamentos e os resultados foram conforme fornecidos na tabela a seguir:

- Deduza a base genética da cor das coberturas das asas nessa espécie.
- Escreva os genótipos de todos os genitores e da progênie tão completamente quanto possível.

Cruzamento	Genitores	Progênie
1	Azul × Verde	toda azul
2	Azul × Azul	$\frac{3}{4}$ azul: $\frac{1}{4}$ turquesa
3	Verde × Verde	$\frac{3}{4}$ verde: $\frac{1}{4}$ turquesa
4	Azul × Turquesa	$\frac{1}{2}$ azul: $\frac{1}{2}$ turquesa
5	Azul × Azul	$\frac{3}{4}$ azul: $\frac{1}{4}$ verde
6	Azul × Verde	$\frac{1}{2}$ azul: $\frac{1}{2}$ verde
7	Azul × Verde	$\frac{1}{2}$ azul: $\frac{1}{4}$ verde $\frac{1}{4}$ turquesa
8	Turquesa × Turquesa	toda turquesa

Solução

a. Esses dados primeiramente aparentam ser complexos, mas o padrão de herança se torna claro se consideramos cada um dos cruzamentos por vez. Um princípio geral para a solução dos referidos problemas, conforme vimos, é iniciar observando todos os cruzamentos e agrupando os dados para revelar os padrões.

Um indício que surge de uma visão geral dos dados é que todas as proporções são proporções monogênicas: absolutamente não existe evidência da participação de dois genes em separado. Como essa variação pode ser explicada com um gene único? A resposta é que existe variação em relação ao próprio gene único — ou seja, alelismo múltiplo. Talvez existam três alelos de um gene; denominaremos o gene w (em relação à cor das coberturas das asas) e representaremos os alelos como w^g , w^b e w^t . Agora temos um problema adicional, que é determinar a dominância desses alelos.

O cruzamento 1 nos informa algo a respeito da dominância, tendo em vista que toda a progênie de um cruzamento azul × verde é azul; portanto, o azul aparenta ser dominante sobre o verde. Essa conclusão é amparada pelo cruzamento 5, tendo em vista que o determinante verde obrigatoriamente existia no estoque parental para aparecer na progênie. O cruzamento 3 nos informa a respeito dos determinantes de turquesa, que obrigatoriamente existiam no estoque parental, embora não fossem expressos, tendo em vista que existem coberturas das asas

turquesa na progênie. Assim, verde tem de ser dominante sobre turquesa. Portanto, formamos um modelo no qual a dominância é $w^b > w^g > w^t$. De fato, a posição inferida do alelo w^t na parte inferior da série de dominância é amparada pelos resultados do cruzamento 7, no qual turquesa aparece na progênie de um cruzamento azul \times verde.

b. Agora se trata apenas de uma questão de deduzir os genótipos específicos. Observe que a questão declara que os genitores foram obtidos de uma população polimórfica, o que significa que eles podem ser homozigotos ou heterozigotos. Um genitor com coberturas das asas azuis, por exemplo, pode ser homozigoto (w^b/w^b) ou heterozigoto (w^b/w^g ou w^b/w^t). Aqui, são necessários um pouco de tentativa e erro e bom senso, mas, nesse estágio, a questão foi essencialmente respondida, e tudo o que resta é “cortar os t e pôr os pontos nos i”. Os genótipos a seguir explicam os resultados. Um travessão indica que o genótipo pode ser homozigoto ou heterozigoto na apresentação de um segundo alelo na série alélica.

Cruzamento	Genitores	Progênie
1	$w^b/w^b \times w^g/-$	w^b/w^g ou $w^b/-$
2	$w^b/w^t \times w^b/w^t$	$\frac{3}{4} w^b/-$; $\frac{1}{4} w^t/w^t$
3	$w^g/w^t \times w^g/w^t$	$\frac{3}{4} w^g/-$; $\frac{1}{4} w^t/w^t$
4	$w^b/w^t \times w^t/w^t$	$\frac{1}{2} w^b/w^t$; $\frac{1}{2} w^t/w^t$
5	$w^b/w^g \times w^b/w^g$	$\frac{3}{4} w^b/-$; $\frac{1}{4} w^g/w^g$
6	$w^b/w^g \times w^g/w^g$	$\frac{1}{2} w^b/w^g$; $\frac{1}{2} w^g/w^g$
7	$w^b/w^t \times w^g/w^t$	$\frac{1}{2} w^b/-$; $\frac{1}{4} w^g/w^t$; $\frac{1}{4} w^t/w^t$
8	$w^t/w^t \times w^t/w^t$	todas w^t/w^t

Problema resolvido 3. As folhas de abacaxi podem ser classificadas em três tipos: espinhosas (S), com pontas espinhosas (ST), e tubulares (não espinhosas; P). Em cruzamentos entre linhagens puras seguidos por intercruzamentos da F_1 , apareceram os resultados a seguir:

Fenótipos

Cruzamento	Parental	F ₁	F ₂
1	ST × S	ST	99 ST:34 S
2	P × ST	P	120 P:39 ST
3	P × S	P	95 P:25 ST:8 S

- a.** Atribua símbolos gênicos. Explique esses resultados em relação aos genótipos produzidos e suas proporções.
- b.** Com a utilização do modelo da parte *a*, forneça as proporções fenotípicas que você esperaria se cruzasse (1) a progênie F₁ de tubulares × espinhosas com o estoque parental espinhoso e (2) a progênie F₁ de tubulares × espinhosas com a progênie F₁ de espinhosas × pontas espinhosas.

Solução

a. Primeiramente, vejamos as proporções da F₂. Temos claras proporções de 3:1 nos cruzamentos 1 e 2, indicando segregações monogênicas. Entretanto, o cruzamento 3 demonstra uma proporção que é quase certamente uma proporção de 12:3:1. Como conhecemos essa proporção? Bem, simplesmente não existem tantas proporções complexas em genética, e a tentativa e erro nos traz à proporção de 12:3:1 de modo consideravelmente rápido. No total de 128 da progênie, são esperados os números 96:24:8, mas os números reais correspondem notavelmente bem a essas expectativas.

Um dos princípios deste capítulo é que as proporções mendelianas modificadas revelam interações gênicas. O cruzamento 3 proporciona números de F₂ apropriados para uma proporção mendeliana di-híbrida modificada e, assim, aparentemente estamos lidando com uma interação de dois genes. Esse aparenta ser o lugar mais promissor para o início; podemos retornar aos cruzamentos 1 e 2 e tentar ajustá-los posteriormente.

Qualquer proporção di-híbrida tem por base as proporções fenotípicas de

9:3:3:1. Nossa modificação observada se agrupa como segue:

9 $A/-; B/-$	}	12 tubulares
3 $A/-; b/b$		
3 $a/a; B/-$		3 pontas espinhosas
1 $a/a; b/b$		1 espinhosa

Assim, sem nos preocuparmos a respeito da denominação do tipo de interação gênica (de qualquer maneira, não nos é solicitado o seu fornecimento), já podemos definir nossos três fenótipos das folhas do abacaxi em relação aos pares alélicos propostos A/a e B/b :

Tubular = $A/-$ (B/b irrelevante)

Ponta espinhosa = $a/a; B/-$

Espinhosa = $a/a; b/b$

O que dizer sobre os genitores do cruzamento 3? O genitor espinhoso tem de ser $a/a; b/b$ e, tendo em vista que o gene B é necessário para produzir folhas com pontas espinhosas na F_2 , o genitor tubular tem de ser $A/A; B/B$. (Observe que nos é informado que todos os genitores são puros, ou homocigotos.) Portanto, a F_1 deve ser $A/a; B/b$.

Sem pensamentos adicionais, podemos escrever nosso cruzamento 1 como segue:

$$a/a ; B/B \times a/a ; b/b \longrightarrow$$

$a/a ; B/b$

$\begin{cases} \nearrow \frac{3}{4} a/a ; B/- \\ \searrow \frac{1}{4} a/a ; b/b \end{cases}$

O cruzamento 2 pode ser escrito parcialmente sem pensamentos adicionais utilizando nossos símbolos gênicos arbitrários:

$$A/A ; -/- \times a/a ; B/B \longrightarrow$$

$A/a ; B/-$

$\begin{cases} \nearrow \frac{3}{4} A/- ; -/- \\ \searrow \frac{1}{4} a/a ; B/- \end{cases}$

Sabemos que a F_2 do cruzamento 2 demonstra segregação monogênica, e agora aparenta estar certo que há participação do par alélico A/a . Mas o alelo B é necessário para produzir o fenótipo ponta espinhosa e, assim, todas as plantas devem ser homozigotas B/B :

$$A/A ; B/B \times a/a ; B/B \longrightarrow$$

$$A/a ; B/B \left\{ \begin{array}{l} \frac{3}{4} A/- ; B/B \\ \frac{1}{4} a/a ; B/B \end{array} \right.$$

Observe que as duas segregações monogênicas nos cruzamentos 1 e 2 não demonstram que os genes *não* estão interagindo. O que está demonstrado é que a interação de dois genes não é *revelada* por esses cruzamentos — apenas pelo cruzamento 3, no qual a F_1 é heterozigota em relação a ambos os genes.

b. Agora é simplesmente uma questão de utilizar as leis de Mendel para prever os desfechos dos cruzamentos:

$$(1) A/a ; B/b \times a/a ; b/b \longrightarrow \left. \begin{array}{l} \frac{1}{4} A/a ; B/b \\ \frac{1}{4} A/a ; b/b \\ \frac{1}{4} a/a ; B/b \\ \frac{1}{4} a/a ; b/b \end{array} \right\} \begin{array}{l} \text{tubular} \\ \text{tubular} \\ \text{ponta} \\ \text{espinhosa} \\ \text{espinhosa} \end{array}$$

(distribuição independente em um cruzamento-teste padrão)

$$(2) A/a ; B/b \times a/a ; B/b \longrightarrow$$

$$\frac{1}{2} A/a \left\{ \begin{array}{l} \frac{3}{4} B/- \longrightarrow \frac{3}{8} \\ \frac{1}{4} b/b \longrightarrow \frac{1}{8} \end{array} \right\} \frac{1}{2} \text{ tubular}$$

$$\frac{1}{2} a/a \left\{ \begin{array}{l} \frac{3}{4} B/- \longrightarrow \frac{3}{8} \\ \frac{1}{4} b/b \longrightarrow \frac{1}{8} \end{array} \right\} \begin{array}{l} \text{ponta} \\ \text{espinhosa} \\ \text{espinhosa} \end{array}$$

PROBLEMAS

QUESTÕES SOBRE AS FIGURAS