

# DOMINANTE OU RECESSIVO?

Regina Célia Mingroni Netto

Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: renetto@ib.usp.br



As definições de dominante e recessivo cunhadas nos primórdios da ciência da genética são muito úteis e se adaptam muito bem a muitas das situações que estudamos. No entanto, elas requereram ajustes com o passar do tempo, que levaram a criação de termos como codominância e dominância incompleta. Nesse artigo é feita uma reflexão cautelosa de que a aplicação desses termos pode em muito depender do que está sendo definido como fenótipo na análise genética e que os efeitos de um alelo sobre o fenótipo dependem de uma intrincada rede de fenômenos moleculares. Se um alelo determinará um fenótipo dominante ou recessivo em um dado locus, isso dependerá: (a) do tipo de produto que resulta da transcrição e tradução da informação contida nesse alelo; (b) da relação desse produto com o produto codificado pelo outro alelo no mesmo locus e (c) da reação do organismo à presença, ausência, ou redução da quantidade dos produtos dos alelos ou a modificações na função desses produtos. Em resumo, do ponto de vista molecular, cada caso é um caso.

Os conceitos de dominância e recessividade estão certamente entre os mais antigos na história da Genética. Os termos aparecem pela primeira vez nos trabalhos de Mendel e são empregados até hoje. Contudo, como nem todas as situações da análise genética se encaixam perfeitamente nos conceitos de dominância e recessividade, é natural que, com o passar do tempo, ajustes e acomodações tenham sido necessários e tenham surgido os conceitos de codominância e dominância incompleta.

Na genética clássica, um caráter é dito como **dominante** quando se manifesta fenotipicamente no heterozigoto, ocultando completamente o fenótipo **recessivo**. O fenótipo dominante é aquele presente em  $F_1$ , que resulta do cruzamento de duas linhagens puras com fenótipos contrastantes. Em outras palavras, nessa situação, o fenótipo do heterozigoto é igual ao do indivíduo com genótipo homozigoto que possui dois **alelos** dominantes. No entanto, há situações em que, do resultado do cruzamento de indivíduos de linhagem pura (homozigotos), surgem indivíduos heterozigotos com fenótipo intermediário entre os fenótipos apresentados pelos dois indivíduos parentais. Esse tipo de interação entre alelos é chamado de dominância incompleta. Finalmente, há casos de **codominância**, pois se observa no heterozigoto, simultaneamente, ambos os fenótipos determinados pelos dois alelos no locus.

## Alelos

são formas alternativas da sequência nucleotídica de um gene. Nos organismos diploides cada locus gênico alberga dois alelos. Quando os dois alelos em um locus gênico são iguais, o indivíduo é homozigoto nesse locus.

## Elemento genético móvel

é o termo usado para descrever sequências de DNA presentes nos genomas de vários organismos que são capazes de se deslocar de uma localização cromossômica para outra.

Na tentativa de fazer compreender, do ponto de vista molecular, qual a base desses fenômenos, quando estudamos a transcrição no curso de graduação em ciências biológicas, temos indagado regularmente, durante as

aulas, se ambos os alelos em um locus gênico transcrevem. Curiosamente, embora muitos alunos respondam corretamente que se espera que ambos os alelos venham a transcrever, uma fração razoável dos estudantes responde que alelos dominantes transcrevem e alelos recessivos não transcrevem. Aprofundando essa discussão, indagamos se, no ensino médio, ou se nos cursinhos preparatórios pré-vestibulares, algum professor havia ensinado essa noção. A resposta tem sido a de que, embora os professores não afirmem claramente isso, vários costumam afirmar que alelos dominantes “impedem” ou “inibem” os alelos recessivos de se manifestarem. Essa noção distorcida explica porque um número de alunos acaba por imaginar que alelos recessivos são obrigatoriamente inativos do ponto de vista da transcrição. Essa questão merece uma discussão aprofundada do ponto de vista molecular que permita compreender por que certos alelos determinam fenótipos recessivos e outros determinam fenótipos dominantes.

Um exemplo clássico da genética mendeliana molecularmente reestudado recentemente (BHATTACHARYYA et al, 1990) ajuda a ilustrar o porquê da dominância completa e refletir sobre a questão da dominância e recessividade. Ervilhas lisas e rugosas foram estudadas por Gregor Mendel e a característica ervilha rugosa é dita recessiva, uma vez que esse fenótipo não ocorre no heterozigoto, que sempre exibe ervilhas lisas. Hoje é bem conhecido que a mutação presente no alelo recessivo, que determina ervilhas rugosas, é uma inserção de um **elemento genético móvel** de 800 pares de bases na região codificadora de aminoácidos do gene que codifica

a **enzima ramificadora de amido**, gene *SBE1*. O elemento móvel inserido é transcrito juntamente com a região codificadora do gene e passa a fazer parte do RNA mensageiro. A proteína, traduzida a partir dessa mensagem, é uma enzima ramificadora de amido não funcional. Nesse caso, o alelo mutado não foi de fato impedido de transcrever, mas acarretou a produção de uma enzima não funcional. O fato de o indivíduo heterozigoto produzir ervilhas lisas indica claramente que, mesmo com metade da quantidade da enzima funcional, a ramificação do amido ocorre normalmente e não há alterações perceptíveis na forma dos grãos de ervilha. Esse raciocínio aplica-se, de modo geral, para alelos que codificam enzimas quando mutados. Enzimas geralmente atuam em organismos, catalisando reações químicas em pequenas concentrações. Em muitos dos exemplos de alelos mutados que codificam enzimas não funcionais, a redução da atividade enzimática à metade do esperado para o organismo (porque um dos alelos codifica enzima não funcional) é bem tolerada pelo organismo e não há evidência fenotípica visível da heterozigose. Nesse caso, o produto gênico presente em metade da dose “dá conta” de exercer a função.

Em outros exemplos, nos casos em que ocorre a dominância incompleta, a explicação molecular é um pouco diferente: o alelo selvagem produz certa dose de seu produto proteico. Se houver dois alelos selvagens, a dose do produto é o dobro da produzida pelo heterozigoto, que apresenta um alelo incapaz de produzir esse produto e, portanto, produz metade. Se produzir metade do produto levar a um efeito fenotípico, distinto da situação em que se produz a dose completa, temos dominância incompleta. Há exemplos oriundos da genética de plantas em que os heterozigotos produzem metade da quantidade de pigmento que dá cor às flores (por exemplo, vermelho) e, portanto, têm cor intermediária (rosa) entre a cor apresentada pelo homozigoto dominante (vermelho) e o recessivo (branco).

Finalmente, são exemplos clássicos da codominância a produção de antígenos que determinam grupos sanguíneos em humanos. Os alelos diferentes produzem tipos diferentes

de antígenos que estão presentes na superfície das hemácias. Por exemplo, no sistema ABO, indivíduos com genótipos *I<sup>A</sup>I<sup>B</sup>* produzem ambos os tipos de antígenos, portanto dizemos que os alelos *I<sup>A</sup>* e *I<sup>B</sup>* são codominantes. No entanto, no mesmo locus podemos ter também o alelo *i*, incapaz de produzir antígeno e que se comporta como recessivo em heterozigotos que tenham qualquer um dos outros dois alelos. Esse exemplo, além de servir para ilustrar a codominância, ilustra também a ocorrência de **alelos múltiplos** pois, nesse caso, três alelos distintos podem ocorrer nesse locus. Tal ocorrência contraria claramente a ideia distorcida de que, para cada locus, só podem existir dois alelos na população, um obrigatoriamente dominante e um obrigatoriamente recessivo.

A anemia falciforme ilustra muito bem o caso de que nem sempre se aplicam os termos, **dominância**, **dominância incompleta** e **codominância** com facilidade e sem ambiguidades. A “doença” anemia falciforme manifesta-se fenotipicamente somente em indivíduos homozigotos com uma mutação específica, chamada de HbS, que leva, após a tradução do RNAm, à produção de cadeias beta de hemoglobina alteradas. Os heterozigotos são assintomáticos e, portanto, seu fenótipo é aparentemente indistinguível dos homozigotos normais. Portanto, podemos dizer que a “doença” anemia falciforme é determinada por um alelo recessivo, e, portanto, a doença é recessiva. No entanto, o estudo eletroforético das hemoglobinas produzidas por um heterozigoto mostra claramente a presença dos dois tipos de hemoglobina: a hemoglobina A selvagem e a hemoglobina alterada, denominada hemoglobina S. Se considerarmos os tipos de moléculas produzidas como fenótipo, podemos claramente dizer que se tratam de alelos codominantes. Também temos aqui a evidência molecular de que ambos os alelos estão ativos sob o ponto de vista da transcrição e da tradução, já que o produto de ambos pode ser visualizado no heterozigoto. Esse exemplo mostra que o que definimos como dominante depende do que for considerado, a princípio, como sendo o fenótipo e qual o tipo de análise desse fenótipo que está sendo apli-

**O Amido** é um polissacarídeo produzido pelos vegetais para ser utilizado como reserva. O amido consiste de duas classes de polímeros de glicose: amilose e amilopectina, que diferem entre si quanto ao grau de ramificação do esqueleto linear alfa 1-4 glicose da molécula. A enzima ramificadora de amido introduz ligações glicosídicas 1-6 alfa entre essas cadeias, gerando uma amilopectina ramificada.



### A inativação do cromossomo X

é um processo no qual uma das duas cópias do cromossomo X presente em fêmeas de mamíferos é inativada. A inativação do cromossomo X ocorre para que as fêmeas, que possuem dois cromossomos X, não produzam o dobro da quantidade de produtos gênicos presentes nos X dos machos, que possuem somente uma cópia do cromossomo X.

### A doença de Huntington

é uma doença de herança autossômica dominante geralmente de início tardio (após 40 anos), de caráter neurodegenerativo e progressivo. Os sintomas mais comuns são coreia (movimentos bruscos), falta de coordenação motora e demência. É causada por uma mutação em um gene localizado no cromossomo 4

### O albinismo óculo-cutâneo

é um conjunto de doenças de herança autossômica recessiva causadas por bloqueios enzimáticos diversos na síntese do pigmento melanina presente na pele, nos cabelos e nos olhos. Além da falta de pigmentação da pele, cabelos e olhos ocorrem também a fotofobia e grave diminuição da acuidade visual dos afetados.

cado. Na verdade, se reduzirmos o fenótipo em análise à presença de RNAm transcrito pelos alelos, chegaremos à conclusão de que a maioria dos alelos dos locos gênicos dos organismos diploides comportam-se como codominantes, pois é possível, hoje, rastrear molecularmente a presença de RNAm provenientes da transcrição de ambos os alelos.

Esses experimentos são importantes porque atestam molecularmente que nos locos gênicos dos organismos diploides, a tendência geral é a de que ambos os alelos transcrevam (expressão **bialélica**), salvo algumas poucas exceções. São exemplos dessas exceções casos de alelos com alteração na região promotora da transcrição, ou ainda, o caso notável da **inativação do cromossomo X** das fêmeas de mamíferos, fenômeno que leva a maior parte dos genes do cromossomo X das fêmeas terem expressão **monoalélica**, ou seja, somente a partir de um dos alelos.

A análise dos efeitos das mutações que criam novos alelos levou a uma tentativa de classificação de suas consequências moleculares, o que em parte ajuda a compreender a razão pela qual certos alelos se comportam como dominantes ou recessivos. Essa classificação é muito utilizada por geneticistas humanos, na busca de compreender melhor os efeitos de algumas doenças hereditárias. **Mutações que acarretam perda de função:** nesses casos, o produto do gene não executa a sua função ou tem sua função reduzida. Quando a perda de função é completa, pode se falar em **mutação nula**. **Mutações que acarretam ganho de função:** em tal caso, o produto do gene executa uma função anormal ou aumentada em virtude da mutação.

O modo de herança do fenótipo de uma doença hereditária pode estar muito relacionado ao efeito molecular da mutação: se houver mutação de ganho de função, a presença do alelo normal pode não conseguir evitar que o alelo com função anormal exerça seus efeitos prejudiciais. Suponha que um locus gênico codifique uma proteína estrutural e suponha também que uma mutação em um certo alelo codifique, após tradução do RNAm, uma proteína estruturalmente anormal. Após produzir metade da quantidade da proteína estruturalmente alterada, suponha que essa proteína, ao ser incorporada em células ou

tecidos do organismo, acarrete uma organização também anormal dessas células ou tecidos. Teríamos assim, uma situação de fenótipo anormal na presença de um único alelo mutado e, na prática, isso resulta em uma doença de herança autossômica dominante. Muitas doenças hereditárias humanas resultam da produção de proteínas anormais, que mesmo em metade da dose, resultam em anomalias do desenvolvimento ou da manutenção dos tecidos. A função anormal do gene aparece no indivíduo heterozigoto e provavelmente o fenótipo tem herança dominante. Podemos citar, como exemplo, a **doença de Huntington**, pois, neste caso, a proteína traduzida, que tem aminoácidos a mais na sua sequência, exerce seus efeitos prejudiciais sobre neurônios ainda que o outro alelo produza a proteína normal. Os efeitos dessa doença são essencialmente decorrentes de neurodegeneração. Vale a pena observar que, neste caso, a proteína normal está também sendo produzida, o que contraria o mito de que o alelo recessivo foi impedido de se manifestar pelo dominante.

Nos casos das mutações que acarretam perda de função, especialmente em enzimas importantes no metabolismo, é frequente que os alelos mutados se comportem como recessivos. Para muitos dos produtos gênicos, especialmente as enzimas, a quantidade exata de produto não é crucial e mesmo na presença de metade do produto gênico funcional, a reação química ocorre normalmente. Nesse caso, o organismo não sofre de modo notável com a redução da quantidade do produto se a mutação estiver em heterozigose e o fenótipo da doença só se manifesta se houver homozigose para alelos com perda de função. Por exemplo, na espécie humana, os diversos tipos de **albinismo óculo-cutâneo** são determinados por herança autossômica recessiva. Decorrem de mutações em locos que codificadores de enzimas importantes à biossíntese de melanina. Nos heterozigotos que possuem alelos que codificam enzimas não-funcionais, não somos capazes de observar nenhuma alteração na pigmentação da pele e o fenótipo dos heterozigotos é indistinguível do fenótipo do homozigoto com o alelo dominante. A essa situação dá-se o nome de **haplossuficiência**. O caso das enzimas lisas e rugosas, já explicado, é muito semelhante a essa situação.

No entanto, se a redução de um produto funcional à metade de sua quantidade por causa de uma mutação de perda de função não for bem tolerada pelo organismo, ou seja, se a redução do produto à metade acarretar problemas, dizemos que há **haploinsuficiência** e é possível que o efeito seja uma doença de herança dominante. Um bom exemplo seria a **neurofibromatose tipo I**, doença autossômica dominante, em que a redução da produção de uma proteína com efeitos sobre a regulação do ciclo celular acarreta o crescimento anormal de certos tipos de células, originando manchas café com leite e tumores geralmente benignos.

Um outro tipo especial de efeito de mutação, difícil de se enquadrar na categoria de perda de função ou ganho de função, é o chamado de **efeito dominante-negativo**. Nessa situação, o produto proteico do gene mutado exerce função alterada mas, ao interagir com o produto proteico codificado pelo alelo normal, prejudica sua função. Em outras palavras, o produto anormal, nesse caso, interfere na função do produto normal. A situação descrita pode ser ilustrada com o caso dos colágenos. Os colágenos fibrilares do tecido conjuntivo organizam-se em triplas hélices de cadeias polipeptídicas. Algumas mutações impedem as interações corretas entre as proteínas para formar as hélices e têm forte efeito dominante negativo. Por exemplo, mutações de sentido errado, em heterozigose, no gene do colágeno de tipo I, levam a uma forma muito grave de **osteogênese imperfeita**, doença que acarreta severos problemas no desenvolvimento ósseo, também com herança autossômica dominante.

Os exemplos de doenças ilustrados mostram claramente que alelos alterados por mutação também podem transcrever e seus RNAs podem ser traduzidos em proteínas diferentes. Se seus efeitos se comportarão como dominantes ou recessivos isso dependerá em muito de como o organismo tolera a produção de proteínas diferentes ou anormais, ou a redução à metade da função do produto normal, produzindo um fenótipo distinto entre homocigotos selvagens e heterocigotos. De fato, ainda não se conhecem mecanismos moleculares que permitam que um alelo do-

minante interfira diretamente na capacidade de funcionamento de um alelo recessivo.

Há outros mitos curiosos sobre alelos recessivos e dominantes que merecem ser igualmente comentados. Um deles é o de que o alelo dominante é o mais frequente na população. Os exemplos citados mostram claramente o oposto: muitas das doenças humanas são causadas por alelos dominantes e que são raros na população, como é o caso das doenças descritas anteriormente, a neurofibromatose e a doença de Huntington;

O fato de a maior parte dos exemplos citados terem sido casos de doenças hereditárias humanas pode levar à falsa impressão de que, toda vez que ocorrem mutações na sequência nucleotídica do DNA, levando à produção de novos alelos, tais mutações tenham efeito obrigatoriamente prejudicial. Isso, com certeza, está muito longe da verdade. Não podemos nos esquecer de que a evolução de todas as espécies decorre da ocorrência casual de novas mutações que, juntamente com os mecanismos de recombinação, aumentam muito o repertório de variabilidade genética das espécies. Mutações desfavoráveis tendem a ser eliminadas das populações pela seleção natural; mutações sem efeito bioquímico ou fenotípico podem passar despercebidas pela seleção natural, enquanto as mutações que trazem características vantajosas para as espécies correspondem a novos alelos que tendem a aumentar a sua frequência nas populações. Ficaria muito difícil explicar a enorme diversidade da vida na Terra, que surgiu em decorrência de evolução por meio de mutação, recombinação e seleção natural, se viéssemos a supor que as mutações são sempre prejudiciais.

Em resumo, a antiga definição de dominante e recessivo sem dúvida ainda é útil, válida e se ajusta muito bem a muitas das situações que estudamos em genética. No entanto, deve permanecer a reflexão cautelosa de que a aplicação desses termos depende primordialmente do que está sendo definido como o fenótipo nessa análise. Além disso, se um alelo determina um fenótipo dominante ou recessivo em um dado locus, isso depende: (a) do tipo de produto que resulta da transcrição e tradução da informação contida nes-

**A neurofibromatose tipo 1** é uma doença genética com transmissão autossômica dominante cujos sinais clínicos mais importantes são áreas de hipo ou hiperpigmentação (manchas café com leite) na pele, associadas a tumores benignos subcutâneos (neurofibromas) que ocorrem ao longo dos trajetos dos nervos periféricos. O fenótipo é variável, existindo casos praticamente assintomáticos e outros muito graves.

**A osteogênese imperfeita** é uma patologia do sistema esquelético de origem genética. Sob o nome genérico de osteogênese imperfeita existe uma série de formas com características clínicas, hereditariedade, evoluções e conotações bioquímicas diferentes, nas quais o denominador comum é a impossibilidade dos osteoblastos (células do tecido ósseo, cuja função é sintetizar a parte orgânica da matriz óssea) produzirem osso estruturalmente e quantitativamente normal. Há diminuição da densidade mineral dos ossos e fragilidade com muitas fraturas. Os afetados apresentam geralmente anormalidades diversas das articulações e do esqueleto. Existem alguns tipos dessa doença com herança dominante e tipos com herança recessiva.

se alelo; (b) da sua relação com o produto codificado pelo outro alelo no mesmo locus e (c) da reação do organismo à presença, ausência ou redução dos produtos dos alelos ou à modificação da função desses produtos.

Parece que, do ponto de vista molecular, cada caso é um caso.

## REFERÊNCIA

BHATTACHARYYA, M. K.; SMITH, A. M.; ELLIS, T. H. N.; HEDLEY, C.; MARTIN, C. The wrinkled-seed character of pea described by Mendel is caused by a transposon-like insertion in a gene encoding starch-branching enzyme. Cell, vol.60, p. 115-122, 1990.

# Do gene ao fenótipo

Nos tempos dos trabalhos de Mendel, a transmissão dos fatores hereditários, os genes como chamamos hoje, era estudada com bases em características das ervilhas de jardim visualmente muito contrastantes e facilmente identificadas após os cruzamentos. No entanto, os primeiros geneticistas no começo do século vinte que continuaram a seguir os estudos de Mendel ainda não tinham a menor noção do que era o gene do ponto de vista físico ou químico. Foi um médico inglês, Archibald Garrod, quem observou na primeira década do século XX, que diversas doenças humanas pareciam decorrer de defeitos metabólicos. Ele supôs que as doenças genéticas decorriam da ausência ou do funcionamento incorreto de enzimas que realizam reações importantes em nosso metabolismo.

Estudos realizados na década de quarenta com o fungo *Neurospora* e suas diversas linhagens mutantes com defeitos bioquímicos, por George Beadle e Edward Tatum levaram os autores à hipótese “um gene – uma enzima”, ou seja, o papel de um gene seria determinar a síntese de uma enzima específica, que atuaria em uma via metabólica. Mas, ainda assim, o quadro ainda parecia incompleto: todas as enzimas são proteínas, mas existem diversos outros tipos de proteínas nas células que não são enzimas: temos proteínas com funções estruturais, hormônios, etc. Hoje sabemos que essas também são codificadas pelos genes, o que fez com que o conceito sobre a função do gene se ampliasse para incluir a codificação de proteínas que não são enzimas. Também a ideia de que o papel do gene era codificar uma proteína também precisou sofrer ajustes. A hemoglobina, por exemplo, é constituída por quatro cadeias polipeptídicas: duas do tipo alfa e duas do tipo beta. Sabemos que as

cadeias alfa e beta das globinas são codificadas por genes diferentes. Assim, o papel do gene é codificar uma cadeia polipeptídica.

Na década de quarenta a comunidade científica se convenceu de que o material genético era o DNA e em 1953 compreendeu-se a estrutura de sua molécula. Na década de sessenta desenvolveram-se os estudos sobre a transcrição do RNA a partir do DNA e sobre os diferentes tipos de RNA presentes na célula. Também nessa época o código genético foi decifrado e compreendeu-se em grande parte o mecanismo da síntese de proteínas. Esses estudos destacaram a importância desse grupo de moléculas fundamental ao funcionamento da célula: os RNAs, ou seja, as moléculas de ácido ribonucleico. Os RNAs mensageiros, ribossômicos e transportadores são fundamentais ao processo de síntese de proteínas. Essas moléculas são transcritas tendo como molde sequências nucleotídicas de trechos da molécula de DNA. Os RNAs mensageiros são traduzidos, com base em sua sequência nucleotídica, em cadeias polipeptídicas nos ribossomos. Os demais RNAs têm funções diferentes na tradução dos polipeptídeos. Portanto, nos dias de hoje, uma maneira de descrever o gene seria considerá-lo como um trecho da molécula de DNA capaz de transcrever um RNA com função conhecida: esse RNA, por sua vez, pode vir a ser traduzido em uma cadeia polipeptídica, se for um RNA mensageiro, ou executar outros papéis na célula.

O fenótipo expresso pelo indivíduo vai depender da interação entre os produtos proteicos produzidos pelos RNA mensageiros dos alelos de origem paterna e materna no interior da célula ou da tolerância da célula caso falte a função de um determinado produto.