

Genética Básica







Fundação

**CECIERJ**

Consórcio **cederj**

Centro de Educação Superior a Distância do Estado do Rio de Janeiro

## Genética Básica

**Volume 1 - Módulo 1**  
**2ª edição**

Blanche Christine Bitner-Mathé  
Bruna Palma Matta  
Patrick Goltsman Moreno



**GOVERNO DO**  
**Rio de Janeiro**

**SECRETARIA DE**  
**CIÊNCIA E TECNOLOGIA**



**Ministério**  
**da Educação**



**Apoio:**



# Fundação Cecierj / Consórcio Cederj

Rua Visconde de Niterói, 1364 – Mangueira – Rio de Janeiro, RJ – CEP 20943-001

Tel.: (21) 2334-1569 Fax: (21) 2568-0725

## Presidente

Masako Oya Masuda

## Vice-presidente

Mirian Crapez

## Coordenação do Curso de Biologia

UENF - Milton Kanashiro

UFRJ - Ricardo Iglesias Rios

UERJ - Cibebe Schwanke

## Material Didático

### ELABORAÇÃO DE CONTEÚDO

Blanche Christine Bitner-Mathé

Bruna Palma Matta

Patrick Goltsman Moreno

### COORDENAÇÃO DE DESENVOLVIMENTO INSTRUCIONAL

Cristine Costa Barreto

### DESENVOLVIMENTO INSTRUCIONAL E REVISÃO

Alexandre Rodrigues Alves

Márcia Elisa Rendeiro

### COORDENAÇÃO DE LINGUAGEM

Maria Angélica Alves

### REVISÃO TÉCNICA

Marta Abdala

## Departamento de Produção

### EDITORA

Tereza Queiroz

### COORDENAÇÃO EDITORIAL

Jane Castellani

### REVISÃO TIPOGRÁFICA

Jane Castellani

Raquel Queiroz

Sandra Valéria Ferreira de Oliveira

### COORDENAÇÃO DE PRODUÇÃO

Jorge Moura

### PROGRAMAÇÃO VISUAL

Leonardo Yozo Kono

### ILUSTRAÇÃO

Jefferson Caçador

Eduardo Bordoni

### CAPA

Eduardo Bordoni

### PRODUÇÃO GRÁFICA

Patricia Seabra

Copyright © 2005, Fundação Cecierj / Consórcio Cederj

Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida, transmitida e gravada, por qualquer meio eletrônico, mecânico, por fotocópia e outros, sem a prévia autorização, por escrito, da Fundação.

B624g

Bitner-Mathé, Blanche C.

Genética básica. v.1 / Blanche C. Bitner-Mathé. – 2.ed. – Rio de Janeiro: Fundação CECIERJ, 2010. 216p.; 19 x 26,5 cm.

ISBN: 85-7648-056-5

1. Cromossomos. 2. Divisão celular. 3. Mendelismo. 4. Genética humana. I. Matta, Bruna P. II. Moreno, Patrick Goltsman. III. Título.

CDD: 576.5

2010/1

Referências Bibliográficas e catalogação na fonte, de acordo com as normas da ABNT.



# Governo do Estado do Rio de Janeiro

**Governador**  
Sérgio Cabral Filho

**Secretário de Estado de Ciência e Tecnologia**  
Alexandre Cardoso

## Universidades Consorciadas

**UENF - UNIVERSIDADE ESTADUAL DO  
NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO**  
Reitor: Almy Junior Cordeiro de Carvalho

**UERJ - UNIVERSIDADE DO ESTADO DO  
RIO DE JANEIRO**  
Reitor: Ricardo Vieiralses

**UFF - UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE**  
Reitor: Roberto de Souza Salles

**UFRJ - UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO DE JANEIRO**  
Reitor: Aloísio Teixeira

**UFRRJ - UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL  
DO RIO DE JANEIRO**  
Reitor: Ricardo Motta Miranda

**UNIRIO - UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO  
DO RIO DE JANEIRO**  
Reitora: Malvina Tania Tuttman



### SUMÁRIO

<b>Aula 1</b> – As origens das idéias sobre hereditariedade _____	<b>7</b>
<i>Blanche Christine Bitner-Mathé</i>	
<b>Aula 2</b> – Divisão celular I – Mitose e o ciclo celular _____	<b>21</b>
<i>Patrick Goltsman Moreno</i>	
<b>Aula 3</b> – Divisão celular II – Meiose _____	<b>35</b>
<i>Patrick Goltsman Moreno</i>	
<b>Aula 4</b> – Mendelismo: o nascimento da Genética _____	<b>53</b>
<i>Blanche Christine Bitner-Mathé</i>	
<b>Aula 5</b> – O Trabalho de Mendel: desvendando a Segunda Lei _____	<b>75</b>
<i>Blanche Christine Bitner-Mathé</i>	
<b>Aula 6</b> – A teoria cromossômica da herança e a descoberta dos cromossomos sexuais _____	<b>93</b>
<i>Blanche Christine Bitner-Mathé</i>	
<b>Aula 7</b> – Cromossomos, genes, DNA: uma visão atual dos fatores mendelianos _____	<b>117</b>
<i>Blanche Christine Bitner-Mathé</i>	
<b>Aula 8</b> – Do gene ao fenótipo _____	<b>137</b>
<i>Blanche Christine Bitner-Mathé</i>	
<b>Aula 9</b> – Introdução à Genética Humana: análise de características monogênicas _____	<b>161</b>
<i>Blanche Christine Bitner-Mathé</i>	
<b>Aula 10</b> –Atividade prática _____	<b>179</b>
<i>Patrick Goltsman Moreno</i>	
<b>Gabarito</b> _____	<b>187</b>
<b>Referências</b> _____	<b>213</b>



# As origens das idéias sobre hereditariedade

AULA

1

## objetivos

Ao final desta aula, você deverá ser capaz de:

- Conhecer algumas das idéias pré-mendelianas para explicar a hereditariedade.
- Compreender que a Genética é uma ciência essencialmente experimental que deve seu rápido avanço à utilização de procedimentos científicos.

A frase “*Nada em Biologia faz sentido a não ser sob a luz da evolução*” de Th. Dobzansky já é sua conhecida. Sobre ela, Moore, em 1986, comentou: “*Mas existe algo mais fundamental de onde derivam todos os principais conceitos da Biologia, a Genética.*”

## INTRODUÇÃO

Esta é a nossa primeira aula de Genética. Você já ouviu falar várias vezes deste tema nas disciplinas **Grandes Temas em Biologia e Diversidade dos Seres Vivos**. Deve também ouvir muito na mídia da importância dos avanços da Genética para nossa sociedade. É mesmo de esperar que se fale muito em Genética; como Moore chamou a atenção, esta ciência está na base do entendimento de diversas áreas da Biologia.

Mas será que você realmente entende o objeto de estudo da Genética? Neste curso, vamos fazer uma viagem ao passado e acompanhar os passos que levaram à construção do nosso conhecimento sobre a natureza e transmissão da herança biológica. Essa estratégia está baseada no artigo *Science as a way of knowing – Genetics*, publicado por Moore em 1986 no periódico *American Zoologist* (Volume 26: 573-747). Embora em termos históricos o objetivo desta disciplina não inclua a descoberta da natureza do gene, ou seja, que o DNA é o material genético, procuraremos, quando conveniente, complementar o entendimento das análises genéticas clássicas à luz dos fundamentos da Biologia Molecular.

Chamamos de Genética a ciência que estuda a natureza do gene e os mecanismos de herança biológica. A Genética é um dos campos do conhecimento que mais se desenvolveu no último século. É incrível imaginar que até o século XX muito pouco se sabia sobre a natureza da hereditariedade e que neste início do século XXI estamos cercados dos avanços dessa ciência.

Embora a curiosidade pelo entendimento dos processos que resultam na transmissão da herança biológica remontem a cerca de 400 a.C., pode-se dizer que a ciência da Genética começou em 1865, com o trabalho de Gregor Mendel, um monge austríaco que formulou as leis fundamentais da herança.

No entanto, seu trabalho só foi descoberto pela comunidade científica em 1900, e a partir daí o esforço e a criatividade de muitos pesquisadores, associados a um modelo de metodologia científica, permitiram grandes avanços na compreensão dos eventos pelos quais os fatores de Mendel, que hoje chamamos de genes, expressam sua informação. Passamos das obscuras unidades que Mendel chamava de “fatores” para a identificação do DNA como a base química da herança.

Esse conhecimento gerou tecnologia que vem permitindo manipular o material genético, ampliando nossa visão de como os genes funcionam, como podem ser detectados, modificados ou corrigidos.

Veja no quadro a seguir alguns exemplos da aplicação dos avanços conquistados pela Genética nas últimas três décadas do século XX. Não é preciso ser um geneticista para já ter ouvido falar deles, pois estão no nosso dia-a-dia, sendo relevantes para muitos aspectos da vida humana e da sociedade, incluindo saúde, produção de alimentos e questões jurídicas.

<b>1976</b> - Criada a primeira companhia de Engenharia genética, a Genetch, que produziu a primeira proteína humana em uma bactéria geneticamente modificada e, em 1982, comercializa a primeira droga produzida pela Engenharia Genética, a insulina humana.	<b>1983</b> – É mapeado nos EUA o primeiro gene relacionado a uma doença, um marcador para a doença de Huntington encontrado no cromossomo 4. O estudo permitiu o desenvolvimento de um teste diagnóstico.
<b>1985</b> – O britânico Alec Jeffrey publica artigo que descreve a técnica de identificação que ficou conhecida como “impressão digital” por DNA, que permitiu a elucidação mais precisa de crimes e testes de paternidade.	<b>1986</b> – Plantas de tabaco geneticamente modificadas para se tornarem resistentes a herbicidas são testadas em campo pela primeira vez, nos EUA e França.
<b>1990</b> – A terapia genética é utilizada pela primeira vez, com sucesso, em uma menina de quatro anos com um tipo de deficiência no sistema imunológico chamado ADA.	<b>1994</b> – Liberação do tomate <i>Favr Savr</i> , o primeiro alimento geneticamente modificado cuja venda é aprovada pela FDA (agência de fármacos e alimentos dos EUA).
<b>1996</b> – Nascimento da ovelha Dolly, primeiro mamífero clonado a partir de uma célula de um animal adulto pelo Instituto Roslin (Escócia) e pela empresa PPL Therapeutics. Dolly morreu de envelhecimento precoce em fevereiro de 2003.	<b>2000</b> – Pesquisadores do consórcio público Projeto Genoma Humano e da empresa privada norte-americana Celera anunciam o rascunho do genoma humano, que seria publicado em fevereiro de 2001. No Brasil, pesquisadores anunciam o seqüenciamento do genoma da bactéria <i>Xylella fastidiosa</i> , a causadora da doença do amarelinho em cítricos.

Fonte: *Folha de S. Paulo*, especial 1953 DNA 2003 – *A hélice do milênio*, páginas 4 e 5. Artigo produzido por Luisa Massarani (jornalista) e Fábio Gouveia (biólogo), do Museu da Vida/Casa Oswaldo Cruz/Fiocruz e Ildeu de Castro Moreira, professor de Física e História da Ciência da UFRJ.

## ENTÃO, VAMOS VOLTAR NO TEMPO?

A curiosidade pela forma como as características são transmitidas gerações após gerações é muito antiga. Já na Grécia, cerca de 400 a.C., o filósofo Hipócrates, considerado o Pai da Medicina, propôs a hipótese da pangênese para explicar a transmissão de características entre as gerações. Hipócrates admitia que a hereditariedade baseava-se na produção de partículas por todas as partes do corpo e na transmissão dessas partículas para a descendência no momento da concepção. Note que nessa hipótese está embutido o conceito de hereditariedade de caracteres adquiridos, o que foi retomado por Lamarck muito tempo depois.



"Em muitos campos da ciência é necessário conhecer a embriologia das idéias: nossa visão moderna só pode ser completamente compreendida e julgada se nós entendermos as razões que nos fizeram pensar como nós pensamos."  
J. R. Baker

Aristóteles (384-322 a.C.), em seu livro *Geração dos Animais*, que trata de problemas de hereditariedade e de desenvolvimento, discutiu a hipótese da pangênese proposta por Hipócrates e não considerou que essa fosse uma boa explicação para a transmissão da herança. Entre os argumentos para rejeitar a hipótese da pangênese, Aristóteles inclui:

1. Pode-se observar semelhanças entre pais e filhos que não se restringem à estrutura corporal, como a voz ou o jeito de andar. Como características não estruturais poderiam produzir as tais partículas para sua transmissão?
2. Certas crianças pareciam herdar características de ancestrais remotos;
3. Indivíduos mutilados podiam produzir descendência perfeita;
4. Se o pai e a mãe produzem partículas precursoras de todo o corpo, os descendentes não deveriam ter duas cabeças, duas pernas etc.?



Segundo Aristóteles, deveria haver uma base física para a hereditariedade no sêmen produzido pelos pais. Ele questiona: “*Por que não admitir diretamente que o sêmen... origina o sangue e a carne, ao invés de afirmar que o sêmen é ele próprio tanto sangue quanto carne?*”

Embora não pareça, a contribuição de Hipócrates e Aristóteles foi um grande começo. Hipócrates foi capaz de identificar um problema científico: como se dá a transmissão de características entre as gerações? Este é, possivelmente, o passo mais difícil de todos para o avanço do conhecimento. Ele ainda propôs uma hipótese explicativa e a escreveu de maneira compreensível.

Aristóteles também propôs uma hipótese para explicar a hereditariedade que, embora vaga, foi fundamental para todo trabalho posterior na área. Essa idéia permitiu que se deixasse de atribuir à hereditariedade uma base sobrenatural ou emocional e se passasse a pensá-la como resultado da transmissão de algum tipo de substância pelos pais.

Durante a Idade Média o interesse pelas questões científicas praticamente cessou no mundo ocidental. Foi o período em que a Igreja exerceu hegemonia sobre o pensamento humano. Com a **RENASCENÇA**, o interesse volta, a observação e a experimentação passam a ser aplicadas de forma sistemática na tentativa de compreender a natureza. Para compreendermos os avanços da Genética a partir dessa retomada da investigação científica, precisaremos ter uma noção de como evoluiu a nossa maneira de fazer e pensar a ciência.

## AS ORIGENS DA CIÊNCIA

Você já foi introduzido à Filosofia da Ciência na aula sobre o Desenvolvimento Histórico do Evolucionismo em **Grandes Temas da Biologia**. Mas como este é um assunto importante para que você acompanhe a construção do conhecimento no campo da Genética, vamos rever essa história.

Segundo estudiosos de Filosofia da Ciência, **FRANCIS BACON** foi um dos principais responsáveis pela revolução científica e pela organização do método científico. Entre 1606 e 1626, Bacon publicou uma série de livros onde defendia a ciência empírica como o único caminho adequado para testar hipóteses e criticava severamente o hábito clássico de começar uma investigação com um ponto de vista aceito como verdade e deduzir, a partir daí, as consequências.

### RENASCENÇA

Movimento literário, artístico e científico que se verificou nos séculos XV e XVI e que se baseou, em grande parte, na imitação da Antiguidade.

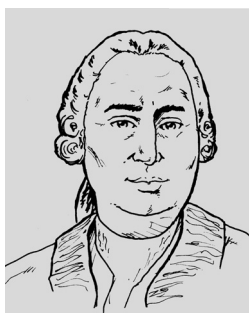


### FRANCIS BACON (1561-1626)

Lorde Chanceler da Inglaterra, escreveu o livro *Instauratio Magna* em 1620, onde descreveu suas idéias de como fazer ciência.



Provas empíricas são informações obtidas a partir da observação direta ou indireta da natureza ou de experimentos.



**DAVID HUME**  
**(1711-1776)**

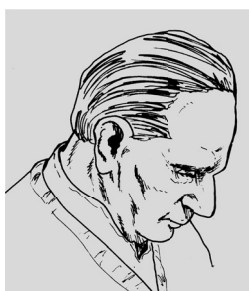
Filósofo e historiador.

Sua sugestão era que devia se partir dos fatos conhecidos relacionados com algum fenômeno natural e tentar formular princípios gerais que explicassem esses fatos. Esse método lógico de raciocínio de começar pelo particular e seguir para o geral é conhecido como **indução**.

Nos séculos que se seguiram a Bacon, muitos outros filósofos da ciência contribuíram para a nossa visão atual de ciência. O procedimento preconizado por Bacon evoluiu para o chamado **método hipotético-dedutivo**. Nessa concepção, um estudo científico começa pela observação ou experimentação de algum fenômeno natural. Hipóteses provisórias são formuladas visando a explicar tal fenômeno e, a partir dessas hipóteses, são feitas deduções que permitem testá-las.

A visão de que explicações científicas são generalizações derivadas de uma série de observações é denominada positivismo. Esta visão sofreu diversos questionamentos desde o século XVII, mas foi só em meados do século XVIII que o filósofo escocês **DAVID HUME** apontou um sério problema na indução de generalizações. Segundo ele, a única garantia que se tem para o sucesso do método indutivo é o seu sucesso passado; uma próxima observação pode derrubar a generalização.

A tentativa mais conhecida de resolver esse paradoxo foi a do filósofo austríaco **KARL POPPER**. Segundo sua visão, os cientistas realmente fazem hipóteses sobre a natureza do mundo, às vezes por meio de generalizações indutivas, e, então, submetem as hipóteses a testes rigorosos. Esses testes, no entanto, não são tentativas de provar uma idéia particular, mas sim tentativas de negá-las. Aquele exemplo clássico: após observar milhares de cisnes, pode-se generalizar que todos os cisnes são brancos, mas uma generalização só será realmente válida se pudermos observar todos os cisnes que existem, existiram e existirão. O aparecimento de um cisne preto derrubaria a generalização. Isto é, embora não se possa verificar se todos os cisnes são brancos, ao achar um cisne que não seja branco pode-se refutar esta proposta.



**KARL RAIMUND  
POPPER**  
**(1902-1994)**

Filósofo da ciência.



Hume e Popper estão entre os mais importantes filósofos da ciência.

O fragmento abaixo foi extraído do texto *Reflexões sobre Ciência e seu Ensino*, do prof. José Mariano Amabis, do Departamento de Biologia da USP. Ele resume a visão atual de como se processa a pesquisa científica:

...Uma vez identificado o problema, o pesquisador usa toda sua capacidade criativa para propor uma explicação provisória para ele. Essa explicação nada mais é do que um palpite sobre o porquê da contradição entre o conhecimento vigente e o fato. Esse palpite é a hipótese. Uma hipótese científica, no entanto, não é uma criação a partir do nada. Em sua elaboração, o pesquisador lança mão das teorias vigentes relacionadas ao problema em questão, reunindo, analisando e interpretando toda informação disponível sobre o assunto. Pode-se dizer que durante a elaboração de uma hipótese há um processo de indução.

A hipótese ou hipóteses provisórias são, então, submetidas a testes que oferecem as mais severas condições para crítica. Mas os únicos testes possíveis são aqueles que, eventualmente, podem mostrar que a hipótese é falsa. **Não existe maneira em ciência de se mostrar que uma hipótese é correta, ou verdadeira.** Assim, as hipóteses científicas se credenciam por **testes de falseabilidade**. Nesse tipo de teste, são feitas deduções a partir da hipótese, ou seja, imaginadas situações em que, se a hipótese for verdadeira (embora não se possa provar que ela o seja), haverá uma ou mais consequências específicas. As situações imaginadas devem oferecer todas as condições para que, se a hipótese não for correta, a previsão não se confirme e, assim, a hipótese seja refutada.

E se a hipótese não for refutada? Rigorosamente devemos dizer que a hipótese não foi rejeitada, ou refutada, e nunca que ela foi confirmada, pois, como vimos, não é possível validar uma hipótese positivamente, por mais rigor e controle que tenham sido usados em seu teste. Isso quer dizer que **em ciência, podemos ter certeza quando estamos errados, mas nunca poderemos ter certeza de estarmos certos.** Assim, o conhecimento científico e os resultados em ciência não devem ser aceitos como definitivos e inquestionáveis; uma explicação em ciência é aceita enquanto não tivermos motivos para duvidarmos dela, ou seja, enquanto for “verdadeira” acima de qualquer suspeita.

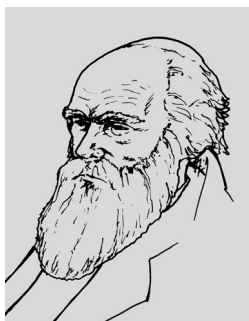
...Essas mudanças na perspectiva de como os cientistas realmente trabalham levam-nos a uma importante reinterpretação das relações entre teorias e dados. Somos obrigados a fazer uma separação bem definida entre o mundo teórico e o mundo dos dados empíricos. Isto cria uma concepção de ciência circular, em vez de linear.



Para conhecer um pouco mais sobre o procedimento científico de forma bem-humorada, leia, de Rubem Alves, *Filosofia da Ciência: introdução ao jogo e suas regras*. 18a. ed., São Paulo: Brasiliense, 1993.

Ela envolve dois mundos distintos mas paralelos (o mundo teórico no qual residem as teorias e o mundo empírico das observações), ligados por um processo de retroalimentação de testes de hipóteses.

Teorias são idéias ou modelos de como o mundo funciona. Nós trabalhamos dentro de um mundo estritamente teórico, deduzindo que conseqüências devem acontecer a partir das suposições e premissas do modelo; nós então testamos a validade do modelo comparando as previsões contra o mundo real. Uma vez que o modelo fornece previsões que coincidem com o que realmente observamos, nós continuamos a desenvolver o modelo. Mas quando o modelo falha ao prever corretamente a realidade, nós alteramos o modelo ou procuramos elaborar um melhor. Ciência, em outras palavras, é um processo de retroalimentação: ela aprende a partir de seus próprios erros. Seu comportamento é darwiniano, no sentido de que apenas as teorias bem-sucedidas sobrevivem.



**CHARLES  
ROBERT DARWIN  
(1809-1882)**

Naturalista inglês,  
publicou seu mais  
famoso livro,  
*On the origin of  
species*, em 1859.

## A TENTATIVA DE DARWIN PARA EXPLICAR A HERANÇA BIOLÓGICA

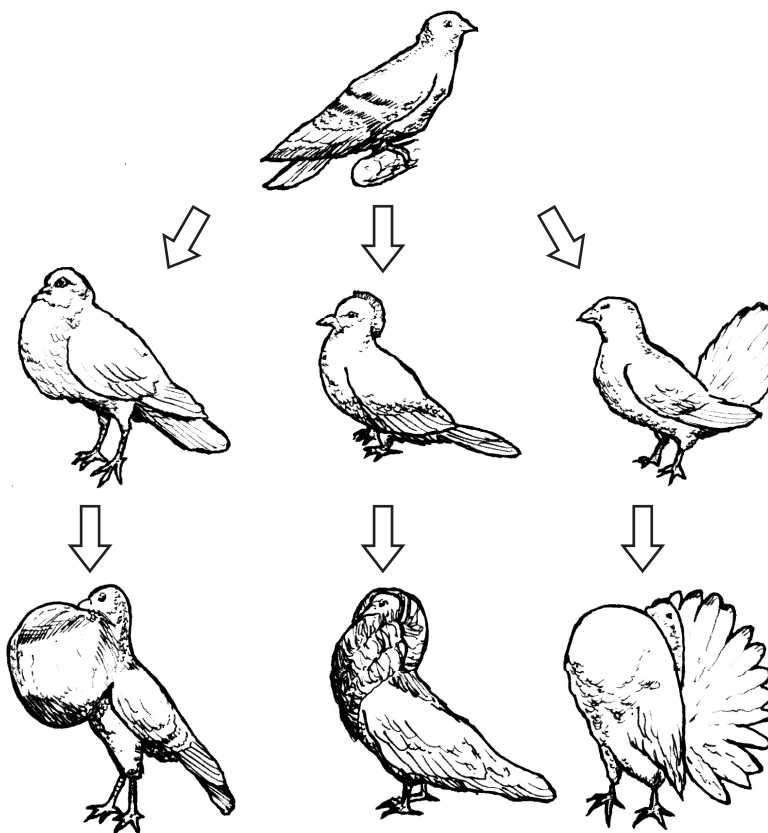
Na aula *Evolução: uma teoria criada há 150 anos ainda atual*, da disciplina *Grandes Temas em Biologia*, você teve um primeiro contato com as idéias de **DARWIN** sobre evolução biológica. Agora veremos que foi ele também que nos forneceu um dos primeiros exemplos do uso da indução na formulação de uma hipótese visando compreender a hereditariedade.

Compreender as leis da transmissão da herança biológica e do surgimento de novas variantes era um passo fundamental para a teoria de Darwin da evolução por meio da seleção natural. Na época, a maioria das pessoas no ocidente acreditava que cada organismo havia sido criado separadamente pelo Deus judaico-cristão e que as variações entre indivíduos da mesma espécie seriam aleatórias e causadas principalmente por diferenças ambientais. Darwin, no entanto, estava convencido de que a hereditariedade era um fenômeno geral, bastante preciso e importante.

Sua tentativa de entender a hereditariedade resultou no mais longo de seus trabalhos – *The variation of animals and plants under domestication* (1868), onde ele reuniu uma grande quantidade de informações, buscando entender a possível origem de animais e plantas domesticados a partir de ancestrais selvagens.

Darwin admitia que os mesmos fatores envolvidos na seleção artificial sobre variações hereditárias, que levavam ao rápido desenvolvimento de espécies domésticas com características consideradas favoráveis, deveriam explicar a lenta seleção natural responsável pela origem das espécies.

Para a elaboração de seu livro, Darwin se baseou em experimentos que ele mesmo realizou com plantas e animais, principalmente pombos, e no levantamento sobre os resultados de outros pesquisadores.



**Figura 1.1:** A partir de uma linhagem de pombos selvagens, uma grande variedade de pombos com morfologias distintas foi obtida por seleção em poucas gerações. Nos tempos de Darwin, o processo de cruzamento e seleção era realizado sem o conhecimento dos princípios da herança mendeliana.

Após um sistemático e extenso trabalho de levantamento de informações sobre a hereditariedade, Darwin foi capaz de extrair algumas observações fundamentais, entre elas:

1. Uma vez que características morfológicas e fisiológicas são herdadas, deve existir uma base física para a hereditariedade;
2. Todos os fatores hereditários devem estar contidos nos gametas, uma vez que estes são a única ligação entre as gerações;
3. Os gametas não podem ser a única sede dos fatores hereditários, pois alguns organismos podem se reproduzir de forma assexuada e há organismos capazes de regenerar partes perdidas;
4. Os fatores hereditários podem estar presentes e não se expressarem em curto ou longo prazo. O que sugere que os fatores hereditários são relativamente estáveis e perenes mesmo quando latentes;
5. Os fatores hereditários podem mudar ou fatores totalmente novos podem ser formados, como no caso do aparecimento de novas variações;
6. Uma vez que os fatores hereditários estão presentes geração após geração, eles devem se replicar;
7. Na época, autoridades idôneas relataram casos onde mutilações pareciam ter sido herdadas e casos onde os fatores hereditários pareciam atuar como agentes infecciosos. Darwin considerou esses relatos para a formulação de sua hipótese, mas nos dias de hoje haveria grande dúvida com relação à veracidade dessas informações.

Ao tentar explicar todas as informações disponíveis sobre a hereditariedade, Darwin lançou mão, com algum aprimoramento, da hipótese da pangênese formulada por Hipócrates cerca de 2 mil anos antes. Segundo Darwin, toda parte de um organismo produziria gêmulas, minúsculas unidades de reprodução, de tipos específicos. Estas gêmulas seriam capazes de se mover através do corpo, de modo que todas as partes corporais, inclusive óvulos e espermatozóides, conteriam gêmulas de todos os tipos. Durante o desenvolvimento, as gêmulas se uniriam umas às outras para produzir novas células dos tipos que as tinham produzido; novas gêmulas seriam produzidas continuamente; as gêmulas seriam em geral ativas na descendência, mas poderiam ficar dormentes por várias gerações.

Embora a hipótese de Darwin estivesse baseada nas gêmeulas, ele não tinha nenhuma evidência de sua existência. As gêmeulas seriam uma base física inventada para explicar o fenômeno observável da hereditariedade. Inventar uma explicação para um fenômeno é um procedimento científico legítimo. Como vimos, é isso que os cientistas fazem quando formulam uma hipótese. A fragilidade da hipótese da pangênese estava no fato de ela não simplificar a hereditariedade — após apresentar exemplos do modo de ação da hereditariedade, ele sugere que a herança acontece dessa forma porque as gêmeulas atuam assim; isto é o mesmo que dizer que hereditariedade é sinônimo de gêmeula. E mais, na impossibilidade de se elaborar um teste decisivo para a hipótese.

Darwin começou tentando explicar um grande problema e acabou explicando muito pouco. Contudo, na época não se conhecia nenhuma outra hipótese melhor capaz de explicar todas as informações existentes sobre a hereditariedade. A grande contribuição de Darwin foi catalogar e organizar uma série de informações que uma teoria abrangente sobre hereditariedade deveria explicar, e atribuir uma base física à hereditariedade, fornecendo a outros cientistas um lugar onde começar.

A Ciência Genética, por sua característica essencialmente experimental, avançou muito e rapidamente a partir da utilização do método científico como procedimento padrão para investigação.

A partir de 1900, os estudos sobre a hereditariedade fizeram enormes progressos, tentando primeiramente explicar os casos mais simples e, só então, à medida que eram desenvolvidas hipóteses testáveis, passou-se a estudar casos mais complexos, explicando-os e incorporando-os à teoria genética.



**THOMAS KUHN  
(1923-1996)**

Físico e historiador da ciência, escreveu *The Structure of Scientific Revolutions*, publicado em 1962.

Segundo Kuhn, **paradigma** é uma maneira de ver a natureza. Uma realização científica universalmente reconhecida que, durante algum tempo, fornece problemas e soluções modelares para uma comunidade de praticantes de uma ciência.

## INFORMAÇÃO SOBRE A PRÓXIMA AULA

Na próxima aula veremos que, em paralelo com os estudos que buscavam leis gerais para a transmissão da herança biológica, outros pesquisadores avançavam em um outro paradigma, o desenvolvimento da teoria celular. Um pouco mais à frente, veremos também que foi a integração entre essas duas formas de ver a natureza que permitiu o grande salto para o entendimento da hereditariedade.

*"No final deste século XX, é preciso que fique claro para todos que nenhum sistema explicará o mundo em todos os seus aspectos e detalhes. Ter ajudado na destruição da idéia de uma verdade intangível talvez seja uma das mais valiosas contribuições da metodologia científica."*

**François Jacob (em *La logique du vivant. Une histoire de l'hérédité*, 1970).**



## EXERCÍCIOS

1. Identifique no texto abaixo o que podemos considerar como: fato, hipótese, deduções e como a hipótese proposta pode ser testada por falseabilidade.

Em meados do século VII, as pessoas acreditavam que o aparecimento de seres vermiformes fosse proveniente da transformação espontânea da matéria de cadáveres em decomposição. Francesco Redi, ao ver moscas voando em torno de cadáveres de diversos animais, supôs que os seres vermiformes poderiam ser larvas que surgiam de ovos dessas moscas. Redi, então realizou o seguinte experimento: colocou cadáveres de diversos animais em frascos e tapou alguns deles com uma fina gaze enquanto deixou outros abertos. Nestes, onde as moscas entraram, logo apareceram as larvas. Já nos frascos tapados, nenhum ser vermiforme apareceu. Acompanhando o desenvolvimento das larvas, Redi observou o aparecimento de moscas idênticas às que sobrevoavam os cadáveres. Este experimento derrubou a explicação de que os seres vermiformes surgiam da transformação espontânea da carne em decomposição.

2. Darwin pôde supor que existiam fatores hereditários e que eles estavam presentes em pelo menos um grande número de células; eles podiam ser transmitidos através dos gametas, podiam se expressar ou permanecer dormentes em uma dada geração, podiam persistir imutáveis por gerações, podiam se alterar sob certas condições desconhecidas e eram capazes de aumentar em número.

Com os conceitos que você tem atualmente sobre a transmissão da herança biológica, você seria capaz de identificar os processos genéticos que explicam os fenômenos listados por Darwin. Isto é:

- a. Qual a natureza molecular dos fatores hereditários?
- b. Nas células, onde estão localizados exatamente os fatores hereditários?
- c. Como esses fatores são transmitidos para a próxima geração?
- d. Por que uma característica presente em um dos pais nem sempre se expressa em sua descendência?
- e. O que permite que os fatores hereditários aumentem de número, mantendo-se geração após geração?
- f. O que causa eventuais alterações nos fatores hereditários, resultando no aparecimento repentino de novas variações?

Tente responder a estas questões. Não se preocupe se não conseguir responder a alguma delas. Guarde suas respostas, pois elas serão utilizadas no futuro para avaliarmos a evolução do seu entendimento sobre os fundamentos da Genética.

3. Faça uma reflexão sobre o texto desta primeira aula respondendo às questões abaixo:

- a. O texto acrescentou alguma informação para você? Qual?
- b. Que pontos você considerou mais interessantes?
- c. Que pontos você considerou irrelevantes?
- d. Há algum ponto que não ficou claro?
- e. Há algum ponto que você gostaria de aprofundar?
- f. Alguma outra observação?
- g. Diante da sua avaliação sobre esta primeira aula, você pretende tomar alguma atitude que melhore o seu aprendizado sobre as questões levantadas? Qual?

Essas são questões que você deve se fazer ao final de todas as aulas do curso.

## Divisão celular I – Mitose e o ciclo celular

AULA

2

### objetivos

Ao final desta aula, você deverá ser capaz de:

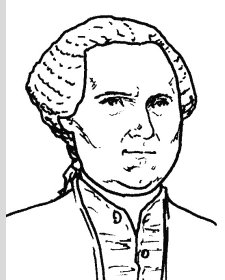
- Compreender os eventos históricos que levaram à descoberta da divisão celular.
- Identificar os estágios da mitose e relacioná-los com a transmissão das características hereditárias.
- Reconhecer as etapas do ciclo celular.

Com certeza, você já estudou na disciplina **Grandes Temas em Biologia**, os trabalhos de Robert Hooke (1635-1703), Antony van Leeuwenhoek (1632-1723) e Theodor Schwann (1810-1882), dentre outros, e percebeu que eles tiveram grande influência na formulação da Teoria Celular. Segundo uma visão simplificada desta teoria, as células podem ser consideradas como as unidades básicas de estrutura e função, ou seja, são as menores unidades capazes de ter vida independente. Desta forma, são capazes de usar substâncias obtidas do meio para manter e produzir o estado vivo. Agora, veremos que, apesar de a teoria celular ter sido formulada na primeira metade do século XIX, eram necessárias outras duas informações antes que as células pudessem ser consideradas importantes para a transmissão das características hereditárias: (1) a descoberta de que os espermatozoides e óvulos são células e (2) o reconhecimento de que células só se originam de células preexistentes.

### A NATUREZA CITOLÓGICA DO ESPERMATOZÓIDE

Quando, no início do século XIX, Schwann e outros propuseram que o corpo dos organismos seria composto por células e que as células se caracterizariam por possuir uma matriz envolvida por membrana, contendo no seu interior um núcleo, foi fácil reconhecer que o óvulo seria uma célula. Mas, no caso dos espermatozoides, essa associação não era tão clara. Embora alguns pesquisadores tenham proposto a importância dos espermatozoides para a fecundação, muitos outros estavam convencidos de que os espermatozoides eram parasitas. Daí o termo que significa “animais do esperma”. Imagine que, entre 1766 e 1768, Linnaeus tentou classificar os animais do esperma.

Foi Leeuwenhoek, em 1667, quem primeiro comunicou a descoberta de que o líquido seminal possuía criaturas microscópicas e propôs a primeira hipótese de que os espermatozoides entrariam no óvulo causando sua fertilização (**Figura 2.1**). Mas, como vimos, essa hipótese não foi considerada por muito tempo. Mais de um século depois, em 1784, **LAZZARO SPALLANZANI** realizou uma série de experimentos para verificar a função do sêmen na reprodução e corroborou a hipótese de Leeuwenhoek. Ele observou que, ao filtrar o sêmen de rãs machos, retirando os espermatozoides ali presentes, o líquido perdia seu poder fecundante.



**LAZZARO SPALLANZANI  
(1729-1799)**

Biólogo italiano, realizou importantes pesquisas em reprodução animal, o que contribuiu definitivamente para a derrocada da teoria da geração espontânea de Aristóteles.

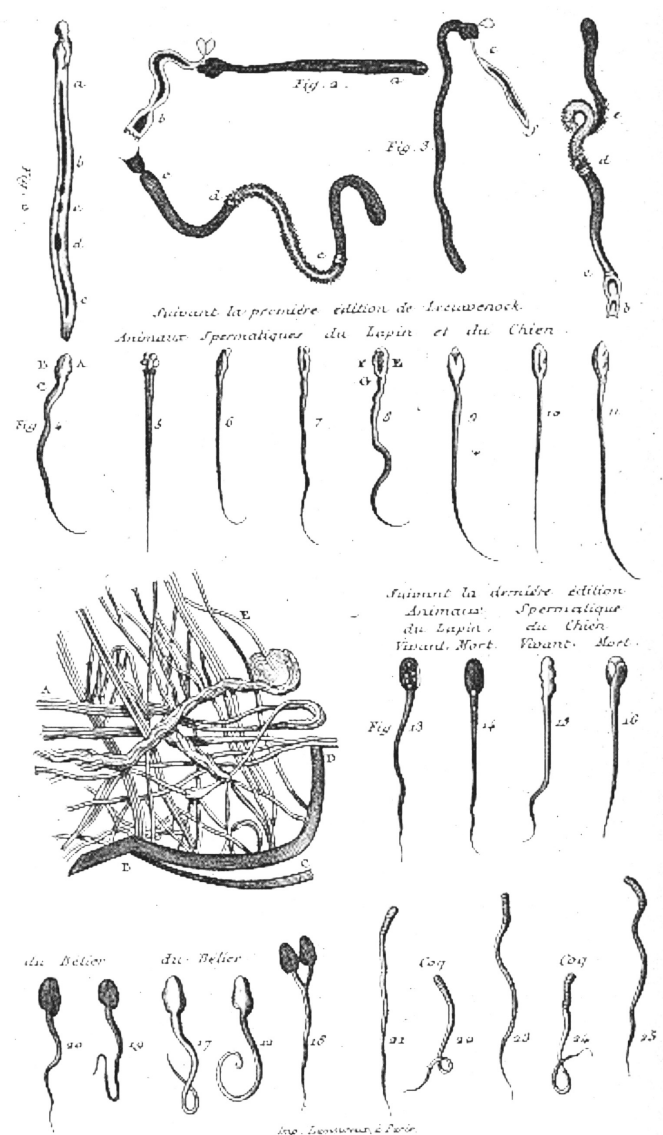
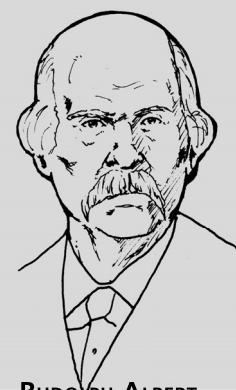


Figura 2.1: Ilustrações dos "animais do esperma" feitas por Leeuwenhoek.

No entanto, só em 1841, a idéia de que os espermatozóides eram células foi realmente aceita pela comunidade científica, quando **ALBERT KÖLLIKER**, estudando a histologia dos testículos, verificou que as células ali presentes davam origem aos espermatozóides. Por outro lado, a evidência principal de que o espermatozóide entra no óvulo durante a fertilização só foi dada em 1854, por George Newport.

Assim, ficou estabelecido que os espermatozóides eram células que se fundiam com os óvulos durante a reprodução sexuada e reconheceu-se que os óvulos e espermatozóides deveriam conter a informação hereditária ser passada para a próxima geração.



**RUDOLPH ALBERT VON KÖLLIKER (1817-1905)**

Anatomista e fisiologista, contribuiu com importantes estudos na área da histologia.

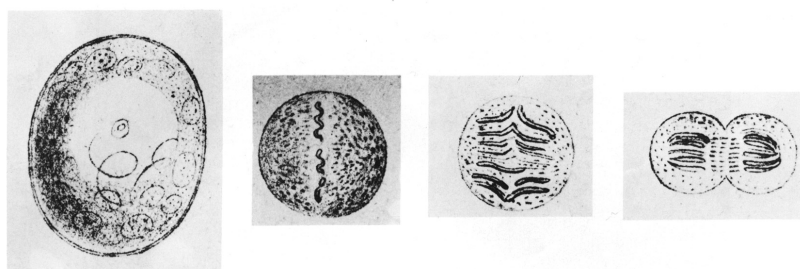


O próximo passo foi o reconhecimento de que toda célula vem de uma célula preexistente. Após estudos realizados com muitos organismos, **RUDOLPH VIRCHOW**, em 1855, propôs: *omnis cellula e cellula* (toda célula provém de uma célula), frase que ficou famosa!

É claro que, como sempre acontece durante o desenvolvimento de novas teorias, essa idéia não foi imediatamente aceita por todos. Muitos continuavam a acreditar que os organismos podiam surgir espontaneamente. Mas o prosseguimento das pesquisas nessa área levou ao reconhecimento de que a transmissão da herança biológica está relacionada à continuidade celular. Mas como seria o processo de origem de uma célula a partir de outra? Seria possível identificar regularidade nesse processo?

Foi Anton Schneider quem fez a primeira descrição das alterações nucleares durante o processo de divisão celular, em 1873. Observe, na Figura 2.2, as ilustrações das imagens que Schneider viu ao analisar as etapas iniciais do desenvolvimento embrionário de um platelminto (*Mesostoma sp.*).

Note, no primeiro desenho, o ovo rodeado pelas células foliculares e por estruturas espirais, os espermatozoides. Nos outros desenhos, já é possível identificar o processo de divisão celular. Schneider observou o aparecimento de estruturas em forma de bastão, que mais tarde foram denominadas cromossomos (*cromo* = coloridos e *somos* = corpos) devido à sua afinidade pelos corantes. Ao final da divisão, essas estruturas seriam distribuídas entre as duas novas células. Novamente, permanecia uma dúvida: seriam as estruturas em bastão artefatos das técnicas utilizadas para fixação e coloração das células? Ou será que essas estruturas eram realmente componentes de células vivas?

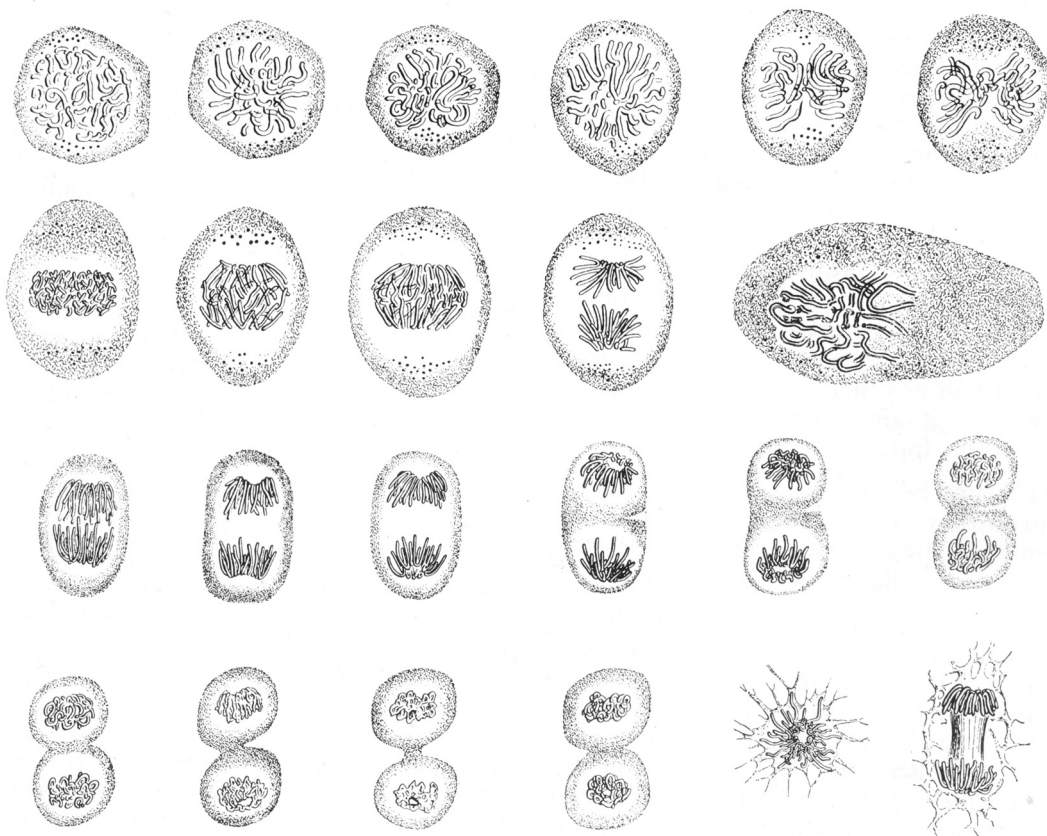
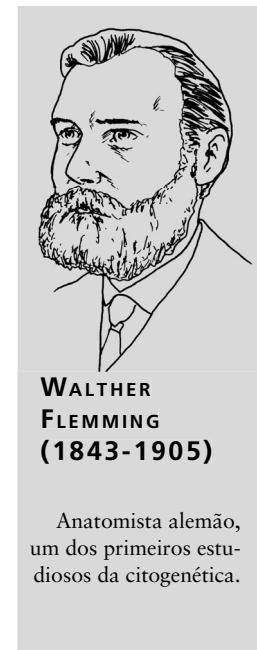


**Figura 2.2:** Ilustrações de Schneider (1873) das alterações nucleares durante a clivagem do ovo de *Mesostoma sp.*

**WALTHER FLEMMING** foi quem respondeu a essa pergunta quando, em 1882, publicou suas observações sobre a divisão celular em células vivas de larvas de salamandras no livro *Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung*. Estava comprovado que as estruturas em forma de bastão não eram um artefato das técnicas citológicas, pois lá estavam, nas células vivas.

Flemming também foi capaz de propor a sequência de eventos relacionados à divisão celular e descrever cada um deles com tamanha precisão que apenas detalhes da mitose foram adicionados a sua descrição.

Veja na **Figura 2.3** as ilustrações feitas por Flemming. Os desenhos mostram sua tentativa de ordenar os eventos desde o início da divisão, quando os cromossomos começam a se tornar visíveis, até a formação de duas células. Além da sequência de eventos, ele também chama a atenção, no desenho maior apresentado na segunda linha, para o fato dos cromossomos estarem duplicados no início da divisão.



**Figura 2.3:** Ilustrações de Flemming (1882) mostrando os eventos nucleares que ocorrem durante a mitose em células vivas de larva de salamandra.

Foi Flemming quem cunhou os termos cromatina, mitose, prófase, metáfase e anáfase, que usamos até hoje. Ele também fez as primeiras observações de cromossomos mitóticos em células humanas, mas as técnicas disponíveis na época não permitiram a identificação do número de cromossomos na nossa espécie. Em 1923, Painter, após analisar as células de testículos humanos, propôs que a nossa espécie possuiria 24 pares de cromossomos. O número correto de cromossomos da espécie humana (23 pares) só foi estabelecido por H. J. Tijo e A. Levan, no artigo "The chromosome numbers of man", publicado no volume 42 do periódico *Hereditas*, em 1956.

## DESVENDANDO A DIVISÃO CELULAR

A mitose é um tipo de divisão celular assexual que ocorre em eucariotos. Nesse tipo de divisão, a partir de uma célula são formadas duas células-filhas que apresentam o mesmo número de cromossomos da célula-mãe.

Nos organismos multicelulares, a mitose é responsável por transformar o zigoto em duas células, depois quatro, oito até que um organismo composto por múltiplas células seja formado. A mitose também é responsável pela multiplicação de organismos unicelulares, como os protozoários e alguns fungos.

## O CICLO DE DIVISÃO CELULAR

O ciclo de divisão celular é composto por quatro estágios: S (fase de síntese do DNA), M (fase de divisão celular – Mitose), G1 e G2 (gap, ou fases intermediárias), sendo um processo contínuo que leva cerca de 10-20 h, dependendo do tipo de célula e estágio de desenvolvimento do organismo.

Juntas as fases G1, S e G2 constituem a Interfase, intervalo entre mitoses. Esta é, em geral, a fase mais longa, ocupando cerca de 90% do ciclo. A fase G1 inicia após a mitose e termina antes da replicação do DNA. A fase G2 inicia após a replicação do DNA e antecede a divisão celular (**Figura 2.4**). Durante as fases G1 e G2 a célula sintetiza proteínas e organelas e monitora os ambientes interno e externo a fim de garantir que as condições sejam propícias à replicação e à divisão celular. A fase G1 é especialmente importante neste contexto. Seu período pode sofrer grande variação, dependendo das condições externas e da sinalização proveniente de outras células. Se as condições extracelulares forem desfavoráveis, a célula pode interromper a fase G1 e entrar em um estado de repouso conhecido como G0. Neste estado, a célula pode permanecer dias, semanas ou até mesmo anos até que as condições sejam favoráveis e ela possa continuar sua proliferação.

### CENTROSSOMO

Estrutura localizada próxima ao núcleo das células animais e vegetais, sendo o centro primário de organização dos microtúbulos. Em animais, é composto por um par de centríolos, embebido em uma matriz protéica.



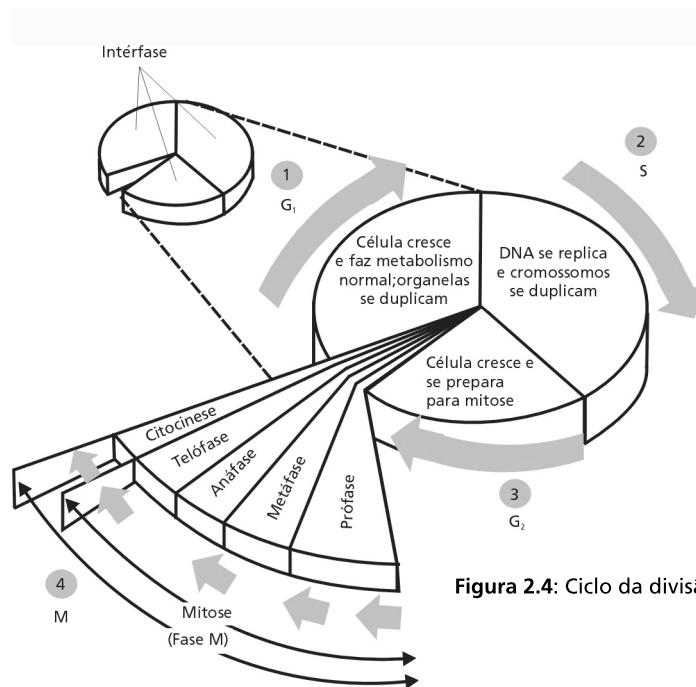


Figura 2.4: Ciclo da divisão celular.

Na fase G<sub>1</sub>, cada cromossomo no núcleo celular possui uma cromátide. Durante a fase S, o DNA de cada cromossomo se replica. Como resultado desse processo, cada cromossomo fica com duas cromátides idênticas (cromátides-irmãs). A duplicação do DNA é fundamental para que, ao final da divisão mitótica, as duas células-filhas possuam o mesmo número de cromossomos da célula-mãe. É também na fase S que se inicia a duplicação dos centríolos no centróssomo. Só no final da fase G<sub>2</sub>, a duplicação dos centríolos está completa, mas os dois pares ainda se mantêm em um único centróssomo.

Durante a Intérfase, os cromossomos não podem ser vistos individualmente, isso porque estão pouco compactados e, em conjunto, assumem um aspecto enovelado. Em geral, a visualização de cada um dos cromossomos só é possível durante a divisão celular (Figura 2.5).

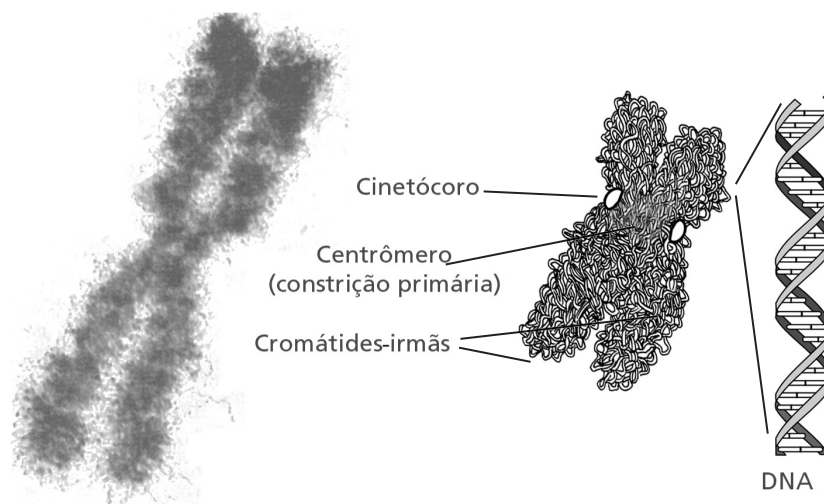


Figura 2.5: A estrutura de um cromossomo duplicado ao final da prófase. Cada cromátide-irmã é formada por uma única molécula de DNA condensada.

### A DIVISÃO CELULAR – FASES DA MITOSE

Embora a mitose seja um processo contínuo, ela é dividida em fases pelos citologistas com o intuito de facilitar sua descrição. As fases da mitose são chamadas de: prófase, metáfase, anáfase e telófase. A sequência de eventos em cada uma dessas fases pode ser vista na **Figura 2.6**.

Ao início da prófase, os cromossomos duplicados, que se encontram distendidos, se contraem numa série de helicoidizações, formando uma estrutura altamente compacta. Esta compactação facilita sua movimentação pela célula e permite que eles sejam facilmente visualizados pelos citologistas. Neste estágio, a membrana nuclear, denominada carioteca, começa a se dissociar. O centrôssomo se divide e cada par de centríolos migra para um dos pólos da célula. O nucléolo já não é mais visível.

Ao final da prófase, os cromossomos já estão totalmente condensados, permitindo a visualização das cromátides-irmãs unidas pela região denominada centrômero ou constrição primária. A carioteca, praticamente, não existe mais, e cada par de centríolos já atingiu um pólo da célula. A partir desses centríolos, um conjunto de fibras, formadas por polímeros de uma proteína chamada tubulina, se projeta em direções opostas, formando os fusos acromáticos. Os cinetócoros se formam pela associação de proteínas ao centrômero e funcionam como sítios aos quais se ligam os microtúbulos do fuso acromático, cuja função é guiar a movimentação dos cromossomos.

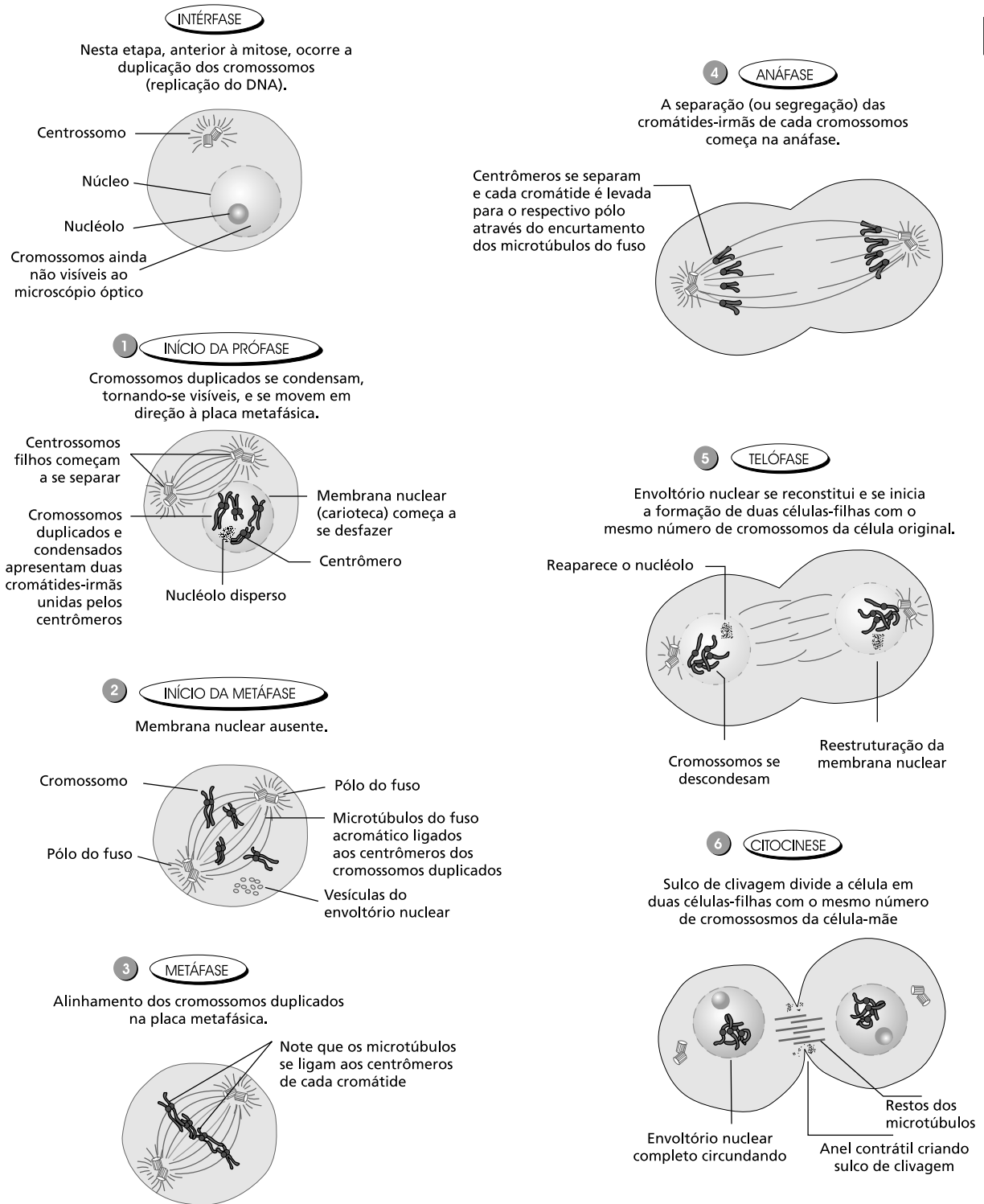
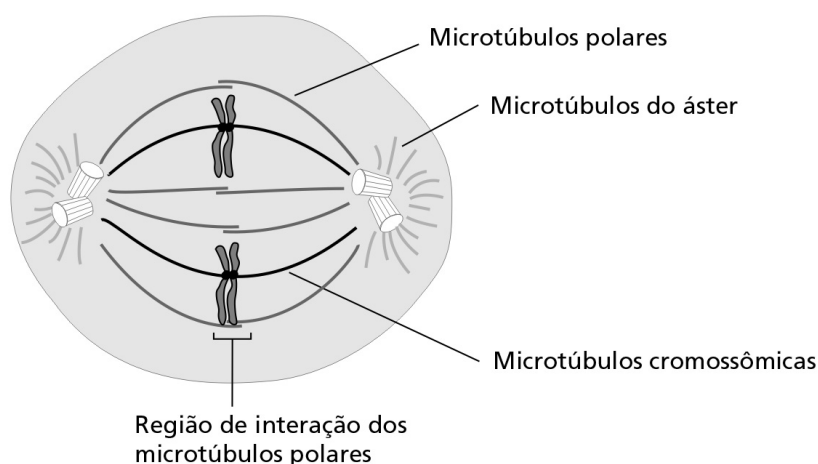


Figura 2.6: Esquema geral da mitose em células animais.

A etapa que se caracteriza pelo alinhamento dos cromossomos na placa equatorial da célula é denominada metáfase. Em células coradas, podemos ver nitidamente os cromossomos presos aos fusos acromáticos. A **Figura 2.7** apresenta um diagrama esquemático de uma célula em metáfase, mostrando os três conjuntos de microtúbulos que formam as fibras do aparato mitótico. Todos os microtúbulos têm uma de suas extremidades ligada a um dos centrossomos nos pólos da célula. Os microtúbulos do áster projetam-se em direção ao córtex da membrana plasmática e ficam ligados a ele. Os microtúbulos cromossômicos ficam conectados aos cinetócoros na região centromérica dos cromossomos. Os microtúbulos polares se projetam na direção do centro da célula, sobrepondo suas extremidades distais (região de interação).



**Figura 2.7:** Os três conjuntos de microtúbulos que formam as fibras do fuso em uma célula em metáfase da mitose.

As cromátides metafásicas são altamente helicoidizadas e distintas, facilitando assim a visualização dos cromossomos. O diagnóstico dos distúrbios causados por alterações cromossômicas estruturais é normalmente feito nesse estágio.

Durante a anáfase, as cromátides-irmãs dos cromossomos se separam, formando dois grupos que se movem orientados pelo fuso para os polos opostos da célula. Este movimento é resultado do encurtamento dos microtúbulos cromossômicos. Cada cromátide agora é considerada um cromossomo independente.

Na telófase, os cromossomos atingem as extremidades do fuso em cada pólo da célula. A carioteca e o nucléolo se refazem. Os cromossomos vão se tornando cada vez menos condensados, até atingirem seu estado de compactação inicial. A célula, então, se divide em duas através de

uma divisão citoplasmática, denominada citocinese. Assim, são formadas duas células-filhas e o processo de divisão celular se completa. Cada célula-filha herda uma cromátide de cada par de cromátides-irmãs. Dessa forma, esse tipo de divisão produz duas células geneticamente idênticas a partir de uma única célula genitora.

### **SERÁ QUE A MITOSE É O ÚNICO PROCESSO DE DIVISÃO CELULAR?**

Como sabemos, a mitose produz células-filhas com o mesmo número de cromossomos da célula-mãe; os gametas, ponte entre as gerações, se unem durante a fecundação e o número de cromossomos nos indivíduos de uma espécie é constante entre gerações. Logo, a mitose não pode ser o único tipo de divisão celular, pois nesse caso, o número de cromossomos deveria dobrar a cada geração.

Na próxima aula, veremos como é mantida a constância no número de cromossomos entre as gerações, conhecendo as etapas de um outro tipo de divisão celular, a meiose, e a sua importância no ciclo de vida de organismos eucariotos.

### **RESUMO**

A divisão celular é apenas uma etapa do ciclo celular, que compreende mais três fases: G1 em que ocorre a duplicação das organelas e antecede a replicação do material genético; S, em que ocorre a síntese do material genético e início da duplicação dos centríolos; e G2, quando a célula se prepara para a divisão.

A mitose é um tipo de divisão celular assexual que ocorre em eucariotos. Nesse tipo de divisão, a partir de uma célula são formadas duas células-filhas que apresentam o mesmo número de cromossomos da célula-mãe. O processo se inicia com a condensação dos cromossomos duplicados que, dessa forma, apresentam duas cromátides-irmãs. Esse estágio é denominado *Prófase*. O próximo estágio, chamado *Metáfase*, é caracterizado pelo alinhamento dos cromossomos na placa equatorial da célula. Durante a *Anáfase*, as cromátides-irmãs se separam e cada uma migra para um pólo da célula. No último estágio, denominado *Telófase*, os cromossomos atingem as extremidades do fuso em cada pólo. A célula, então, se divide em duas células-filhas através de uma divisão citoplasmática, denominada *citocinese*.

## EXERCÍCIOS

1. Preencha os espaços em branco nas frases de 1 a 8 usando o termo abaixo mais apropriado.

(a) anáfase      b) metáfase      (c) prófase

(d) mitose      (e) telófase      (f) intérfase

1.1 ( ) é um tipo de divisão nuclear em que os núcleos-filhos conservam o mesmo número de cromossomos do núcleo original.

1.2 A migração dos cromossomos para os pólos ocorre na ( ).

1.3 Cromossomos alinhados na região equatorial da célula caracterizam a fase da divisão chamada ( ).

1.4 ( ) é a primeira fase da divisão celular, na qual ocorre a condensação dos cromossomos, que se tornam evidentes.

1.5 ( ) é a fase final da divisão celular, em que os núcleos se reorganizam.

1.6 A replicação do DNA, isto é, a duplicação dos cromossomos, ocorre na ( ).

1.7 No final da ( ), os microtúbulos do fuso acromático encontram-se unidos aos cinetócoros.

1.8 ( ) é a fase na qual ocorre a separação das cromátides-irmãs de cada cromossomo.

2. Qual a estrutura responsável pela correta distribuição dos cromossomos durante a divisão celular? Como ela é organizada?

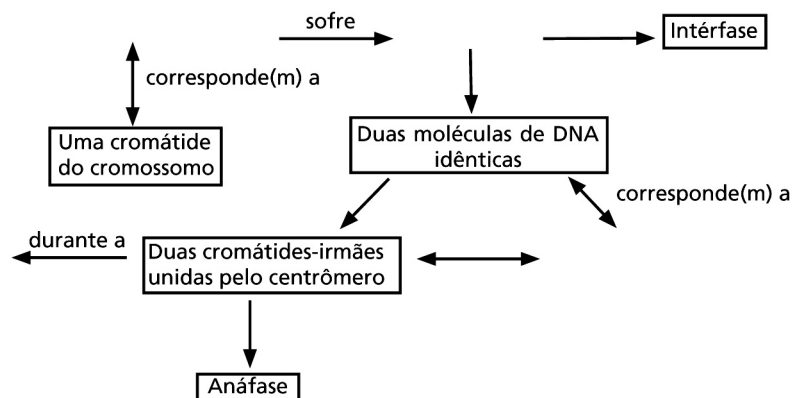
3. O núcleo interfásico está em repouso, como acreditavam os antigos citologistas? Relacione cada etapa da intérfase (G1, S e G2) aos eventos que ocorrem no núcleo celular.

4. Por que a mitose não pode ser o único mecanismo de divisão celular?

5. Identifique nas ilustrações de Flemming (**Figura 2.3**) os esquemas que melhor caracterizam cada etapa da mitose. Justifique sua resposta.

6. Você já ouviu falar em mapa de conceitos? Um mapa conceitual é uma forma esquemática de representar o conhecimento sobre um dado assunto ou área. Os conceitos são indicados em “caixas” e unidos por “palavras de ligação”, através da utilização de setas, de modo a formar uma expressão com significado, isto é, que reflita um conhecimento válido na área.

Então, complete o mapa abaixo, utilizando os termos disponíveis, de modo que todos os conceitos sejam interligados através de palavras de ligação (que podem ser utilizadas mais de uma vez):

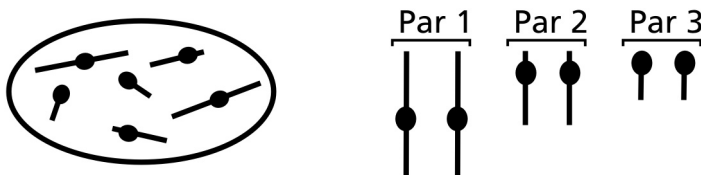


Palavras de Ligação: “se condensam formando”, “durante a”, “produz”, “corresponde(m) a”, “se separam na”.

Conceitos: prófase, um cromossomo duplicado, uma molécula de DNA, replicação.

Você pode utilizar este tipo de exercício para testar se você compreendeu como os conceitos apresentados em cada aula estão relacionados entre si.

7. Esquematize todas as fases da mitose de uma célula que possui 3 pares de cromossomos homólogos ( $2n = 6$  cromossomos), utilizando a célula abaixo como modelo. Leve em consideração o tamanho dos cromossomos e o posicionamento dos centrômeros, para que cada cromossomo possa ser identificado ao longo do processo de divisão celular. Represente apenas os cromossomos e as fibras do fuso, não se preocupe com as outras estruturas celulares.







## Divisão celular II – Meiose

# AULA 3

## objetivos

Ao final desta aula, você deverá ser capaz de:

- Compreender os eventos históricos que levaram à descoberta da meiose.
- Identificar os estágios da meiose.
- Analisar os principais ciclos de vida em eucariontes.

Vamos, agora, relembrar o conhecimento de que a comunidade científica dispunha, até o final do século XIX, a respeito da transmissão da informação hereditária:

- O óvulo e o espermatozóide eram reconhecidos como sendo células germinativas, ou seja, gametas.
- Todas as células somáticas deveriam conter a informação hereditária necessária para o desenvolvimento do organismo, sendo as células germinativas responsáveis pela transmissão desta informação para a geração seguinte.
- Os gametas, sendo o único elo entre gerações, deveriam conter toda a informação hereditária.
- Toda a informação hereditária deveria estar contida não apenas nas células germinativas, mas também nas células a partir das quais elas se formam.

Além disso, através da análise de cariótipos, os cientistas da época estavam convencidos de que o número de cromossomos de uma espécie deveria ser o mesmo em todos os indivíduos e em todas as gerações. Mas, se considerassem a mitose como o único mecanismo de divisão celular, deveriam concluir que, quando os núcleos do óvulo e do espermatozóide se fundissem durante a fecundação, o número de cromossomos deveria dobrar a cada geração. Uma questão surgiu naturalmente: como explicar que a quantidade de material hereditário permanece constante através das gerações? Tentando encontrar uma resposta para essa pergunta, algumas hipóteses foram levantadas:

- Quando os núcleos do óvulo e do espermatozóide se fundissem, por ocasião da formação do zigoto, os cromossomos também se fundiriam uns com os outros, evitando o aumento no número de cromossomos.
- Metade dos cromossomos seria destruída após a formação do zigoto, mantendo o número de cromossomos constante.
- Existiria um mecanismo que reduziria o número de cromossomos à metade durante a formação dos espermatozóides e dos óvulos nas gônadas e, quando ocorresse a fecundação, o número de cromossomos do zigoto seria o mesmo da geração anterior.

E então, como essa questão foi resolvida?

Com base em suas próprias observações, e analisando os experimentos de outros citologistas, August Weismann levantou uma hipótese que parecia resolver o problema da constância da quantidade de material

hereditário através das gerações. Ele acreditava que deveria existir um mecanismo que reduzisse a quantidade de material hereditário à metade, durante a formação dos gametas:



**AUGUST WEIS-  
MANN (1834-  
1914)**

Biólogo alemão,  
defendeu a hipótese  
da existência de  
células germinativas.

*... a fertilização consiste no fato de que um número igual de alças (cromossomos) de cada progenitor ser colocado lado a lado, e que o núcleo do zigoto é composto dessa maneira. Não tem importância, no que diz respeito a esta questão, se as alças (cromossomos) dos dois progenitores se fundem mais cedo ou mais tarde ou se permanecem separadas. A única conclusão essencial necessária à nossa hipótese é que deve haver uma igualdade completa ou aproximada entre as quantidades de substância hereditária fornecida por cada um dos progenitores. Se for assim, as células germinativas dos descendentes conterão os germoplasmas de ambos os pais unidos, e isso implica que tais células só podem conter metade do germoplasma paterno, como estava contido nas células germinativas do pai, e metade do germoplasma materno, como estava contido nas células germinativas da mãe.*

(WEISMANN, AUGUST, 1889. *Essays upon heredity and kindrd biological problems*. Clarendon Press, Oxford).

No final do século XIX, três importantes pesquisadores, **EDOUARD VAN BENEDEN**, **THEODOR BOVERI** e **WIHELM AUGUST OSKAR HERTWIG**, encontraram evidências citológicas do mecanismo proposto por Weismann. Analisando a gametogênese em células de fêmeas e machos de *Ascaris*, um parasita do intestino de porcos e humanos, esses citologistas observaram a ocorrência de duas divisões celulares diferentes durante o processo da gametogênese, resultando na redução do número de cromossomos à metade.

Esse processo de divisão celular que forma os gametas é conhecido, hoje em dia, como meiose, palavra de origem grega que significa diminuição.

O processo de divisão meiótica passou a despertar grande interesse na comunidade científica. Atualmente, ele pode ser detalhado com um alto nível de precisão (Figura 3.3), como você verá no decorrer desta aula.

Aproveite para comparar a meiose com o processo de divisão celular que você conheceu na aula passada, a mitose: verifique quantas células são formadas ao final de cada processo, como os cromossomos se organizam espacialmente na célula em divisão, qual a relação entre a duplicação dos cromossomos e o número de divisões celulares, e qual o número de cromossomos encontrados em cada célula-filha.



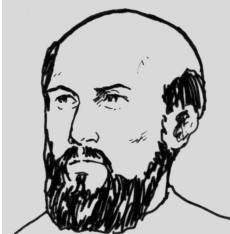
**EDOUARD  
VAN BENEDEN  
(1846-1910)**

Embriologista  
citologista belga.



**THEODOR BOVERI  
(1862-1915)**

Citologista alemão.



**WIHELM AUGUST  
OSKAR HERTWIG  
(1849-1922)**

Citologista e  
embriolo-  
gista alemão.

Entenda a meiose:

Para melhor compreender as etapas da meiose, leia o texto atentamente acompanhando na Figura 3.4 os processos que ocorrem durante cada etapa da divisão meiótica em uma célula animal diplóide ( $2n = 4$  cromossomos).

## O MECANISMO DA MEIOSE

A meiose é um tipo de divisão celular sexual, pois está associada à reprodução em fungos, animais e plantas. De forma geral, a célula que vai sofrer meiose é chamada de **meiócito**. Em animais, por exemplo, os **meiócitos** são células especiais presentes nos testículos e ovários que darão origem aos gametas. Na maioria dos organismos, os **meiócitos** são células **diplóides**, isso é, cada um de seus cromossomos está representado em dose dupla (cromossomos homólogos). Em cada par de homólogos, um dos cromossomos é de origem paterna e o outro é de origem materna. Ao final da meiose, serão formadas quatro células-filhas com apenas um dos cromossomos de cada par de homólogos da célula-mãe, sendo portanto, **haplóide**.

A meiose é um processo complexo, no qual o material cromossômico se duplica uma vez e a célula se divide duas vezes, reduzindo assim o número de cromossomos à metade. A duplicação do material cromossômico, que corresponde à replicação do DNA, ocorre durante o período S da interfase. Após a replicação, cada cromossomo duplicado passa a possuir duas cromátides-irmãs, como você já viu na Aula 2 onde foi descrito o ciclo de divisão celular. A primeira divisão meiótica (Meiose I ou divisão reducional) produz duas células-filhas com o número de cromossomos reduzido à metade, embora cada cromossomo ainda contenha as cromátides-irmãs. A segunda divisão meiótica (Meiose II ou divisão equacional) é semelhante a uma mitose, havendo a separação das cromátides-irmãs de cada cromossomo. Vamos ver esse processo com mais detalhes.

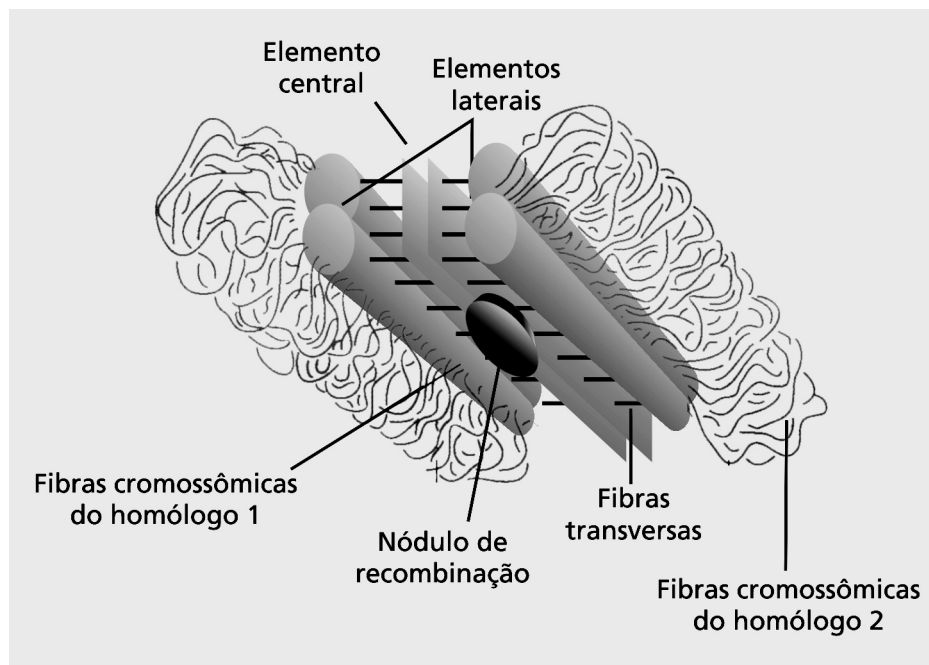
A **prófase I** é o primeiro estágio da Meiose I, sendo constituída de cinco subestágios sequenciais: **leptóteno**, **zigóteno**, **paquíteno**, **diplóteno** e **diacinese**. Durante o primeiro subestágio (**leptóteno**) os cromossomos se tornam visíveis ao microscópio óptico. A condensação começa em regiões específicas, chamadas **cromômeros**, que apresentam aspecto granuloso e, progressivamente, o cromossomo vai se tornando mais curto e grosso. As regiões terminais dos cromossomos, denominadas **telômeros**, estão ligadas à membrana nuclear e essa ligação parece ter um papel importante no emparelhamento preciso dos cromossomos homólogos.

Durante o estágio seguinte, chamado zigóteno, os cromossomos homólogos se emparelham, processo chamado de sinapse (Figura 3.1).

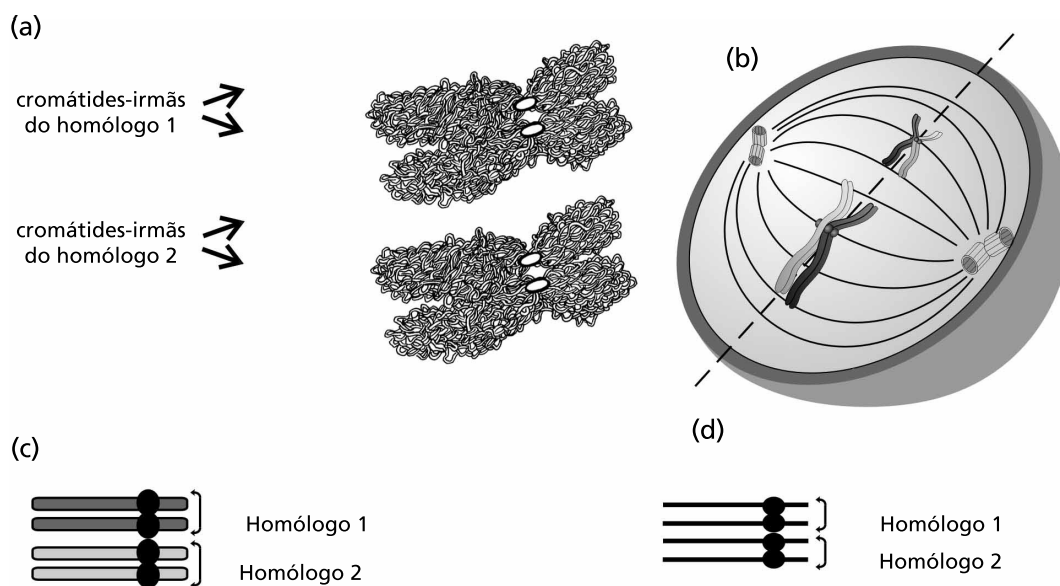
Como os cromossomos já se replicaram, cada cromossomo possui duas cromátides e o emparelhamento dos homólogos resulta num complexo chamado tétrade (Figura 3.2).

### O complexo sináptico

Você sabe como os cromossomos homólogos se encontram para iniciar o processo de emparelhamento? A hipótese mais aceita é a de que os telômeros dos cromossomos homólogos estejam ligados a sítios adjacentes na membrana nuclear e que a sinapse comece nessas regiões teloméricas. Para que a sinapse ocorra é necessária a formação de uma estrutura que ligará cada par de homólogos, chamada **complexo sináptico** (Figura 3.1). Essa complexa estrutura, composta de DNA e proteínas, participa tanto da sinapse quanto do processo de troca de material genético chamado **permutação** ou *crossing over*.



**Figura 3.1:** Complexo sináptico. A estrutura do complexo sináptico se forma entre os cromossomos homólogos durante a meiose. Os nódulos de recombinação contêm as enzimas necessárias para a recombinação genética. Note que a representação das fibras cromossômicas inclui as duas cromátides-irmãs de cada homólogo.

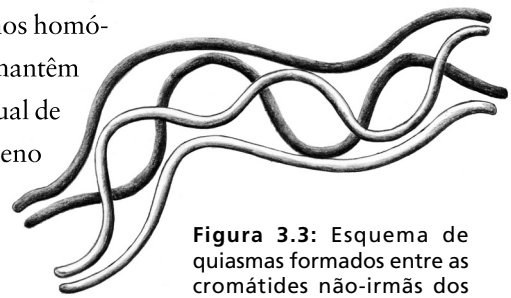


**Figura 3.2:** (a) Esquema simplificado do emparelhamento de um par de cromossomos homólogos duplicados, formando o complexo denominado tétrade. Cada cromossomo homólogo possui duas cromátides-irmãs, fruto da replicação da molécula de DNA durante a intérfase, unidas pela região dos centrômeros. (b) Representação tridimensional que reflete de forma mais precisa o posicionamento dos cromossomos homólogos durante o emparelhamento. (c) Outra maneira de representar o mesmo processo. Neste caso, os cromossomos apresentam coloração distinta para evidenciar o fato de que um dos homólogos tem origem materna enquanto o outro tem origem paterna. Note, no entanto, que as cromátides-irmãs de um mesmo homólogo apresentam a mesma coloração por serem idênticas. (d) Representação mais simples para ser utilizada nos exercícios.

No terceiro subestágio da prófase I – paquíteno – já podemos observar, no microscópio óptico, os cromossomos duplicados, que continuam a encurtar e a se condensar. A permutação, provavelmente, ocorre durante o paquíteno, mas os resultados deste processo de troca só se tornam visíveis na etapa seguinte, o diplóteno.

Durante a permutação, as cromátides não-irmãs de cada par de homólogos trocam segmentos de material genético entre si, orientadas pelo complexo sináptico, que se desfaz ao final dessa fase. O elemento central deste complexo contém alças de DNA, que parecem ser os prováveis pontos de recombinação. Esta troca de material genético é importante, pois manterá o emparelhamento dos cromossomos homólogos até que eles se liguem às fibras do fuso e fiquem posicionados corretamente na placa metafásica. A permuta é também fonte de variabilidade genética nas populações.

No diplóteno, os cromossomos homólogos parecem repelir-se uns aos outros formando estruturas em forma de X, chamadas quiasmas. Os quiasmas são os pontos de contato entre os cromossomos homólogos, onde ocorre a troca de material genético. Eles ainda mantêm os cromossomos homólogos juntos e dão uma evidência visual de que a permutação ocorreu (**Figura 3.3**). Ao final do diplóteno os quiasmas, aparentemente, se movem para as pontas dos cromossomos.



**Figura 3.3:** Esquema de quiasmas formados entre as cromátides não-irmãs dos cromossomos homólogos emparelhados, durante a prófase da primeira divisão meiótica.



Em muitos animais o estágio de diplóteno é muito longo. Nas fêmeas humanas, por exemplo, esse estágio é iniciado no ovário durante a vida fetal. Cerca de 400.000 ovócitos imaturos atingem esse estágio e, nesse momento, a meiose I pára. Os ovócitos permanecem nesse estágio até o início da puberdade. Durante o ciclo menstrual, um ovócito por mês retoma a meiose na trompa de Falópio. Alguns ovócitos podem permanecer no estágio suspenso de diplóteno por várias décadas. Isto pode ter profundas conseqüências genéticas. À medida que o ovócito envelhece, aumenta a dificuldade para completar uma meiose normal. O resultado é ovócitos com números anormais de cromossomos, uma das principais causas do aumento na incidência de anomalias genéticas na prole de mulheres com gestação tardia.

Durante o último estágio da prófase I, a diacinese, o nucléolo e a membrana nuclear desaparecem e os microtúbulos que partem dos centrossomos irão se ligar aos cinetócoros nas regiões centroméricas dos cromossomos. Dessa forma, a prófase I se completa.

Na **metáfase I** os cromossomos estão altamente condensados e emparelhados na placa equatorial da célula. O fuso acromático está completo.

Na **anáfase I**, os cromossomos homólogos segregam, migrando para os pólos da célula. Diferentemente da mitose, as cromátides-irmãs ainda não se separaram; portanto, cada cromossomo permanece com duas cromátides. Nesta etapa, a célula começa a se dividir em duas.

A **telófase I** corresponde ao final da primeira divisão meiótica, a divisão reducional. Cada um dos cromossomos homólogos, ainda duplicado, completa a migração para os pólos, formando duas novas células haplóides, uma vez que cada célula formada contém um único conjunto de cromossomos. Em geral, nesse estágio a membrana nuclear se refaz, e ocorre, em seguida, a citocinese.

Na maioria dos organismos, entre o final da **meiose I** e o início da **meiose II**, pode-se identificar um estágio intermediário, quando a célula se prepara para a segunda divisão. Os centríolos se duplicam e, normalmente, os cromossomos se desespiralizam. Em alguns organismos, entretanto, as células pulam essa etapa e passam diretamente para a segunda divisão meiótica.

A segunda divisão da meiose, a divisão equacional, se assemelha a uma mitose, exceto o fato de que há apenas um membro de cada par cromossômico por núcleo. Durante a **prófase II**, os cromossomos voltam a atingir seu grau máximo de condensação e se movem para a placa equatorial. Note que cada cromossomo ainda é formado por duas cromátides-irmãs.

Na **metáfase II**, os cromossomos se posicionam na placa equatorial e a separação dos centrômeros marca o fim dessa fase.

Durante a **anáfase II**, cada cromátide-irmã vai em direção a um dos pólos da célula.

A **telófase II** marca o final da meiose, quando a membrana nuclear e o nucléolo voltam a se reconstituir. Cada núcleo contém uma única cromátide de cada cromossomo. Segue-se a **citocinese**, divisão do citoplasma (veja o esquema das etapas da meiose na **Figura 3.4**).

Uma diferença fundamental entre a mitose e a meiose é que na mitose há uma duplicação de cada cromossomo para cada divisão celular; na meiose há somente uma duplicação de cada cromossomo para duas divisões sucessivas. Concluímos, então, que a mitose é um mecanismo que mantém a constância do número cromossômico nas divisões celulares, enquanto a meiose reduz esse número à metade.



## PRÓFASE I

### Leptóteno

Cromossomos duplicados tornam-se visíveis.

### Zigóteno

Cromossomos homólogos emparelhados.

### Paquíteno

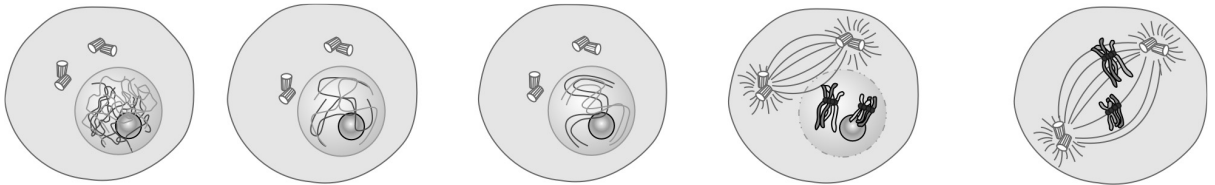
Cromossomos homólogos totalmente emparelhados. Ocorre a permutação

### Diplóteno

Cromossomos homólogos começam a se repelir. Cromátides tornam-se visíveis evidenciando as quiasmas.

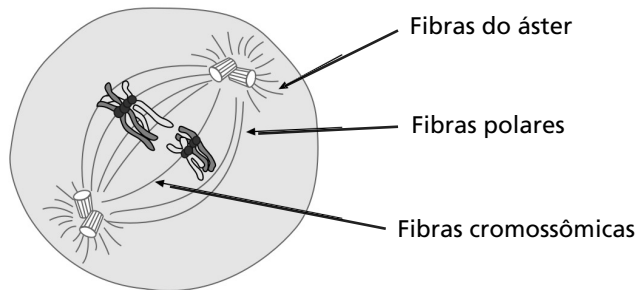
### Diacinese

Cromossomos continuam a se condensar. Nucléolo e carioteca desaparecem. Microtúbulos se ligam aos cinetócoros nos centrômeros.



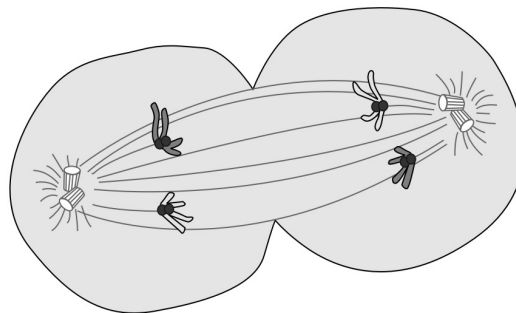
## METÁFASE I

Montagem do fuso está completa. Cada par de cromossomos homólogos duplicados e emparelhados se dispõe na placa metafásica do fuso.



## ANÁFASE I

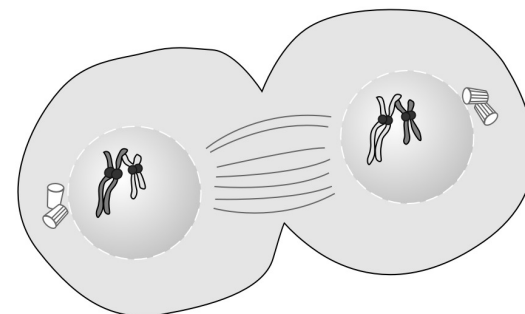
Cada par de cromossomos homólogos duplicados se separa (segrega), migrando para um dos polos.



## TEIÓFASE I

Os cromossomos completam a migração para os polos.

Cada célula-filha formada contém apenas um dos homólogos, embora estejam duplicados.

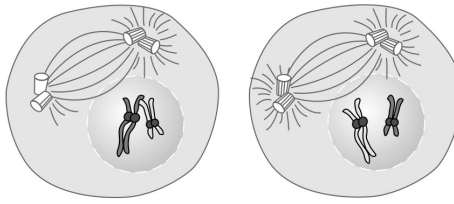


**Figura 3.4.a:** Esquema geral da meiose em uma célula animal diplóide ( $2n = 4$  cromossomos). Note que, no final da primeira divisão meiótica, a divisão reducional, cada célula formada possui a metade dos cromossomos da célula inicial ( $n = 2$  cromossomos), embora estes estejam duplicados.

## Genética Básica | Divisão celular II – Meiose

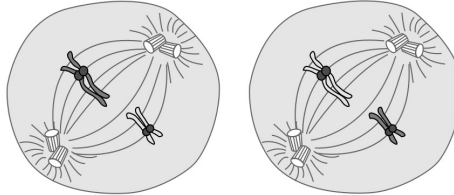
### PRÓFASE II

Cromossomos duplicados se condensam e membrana nuclear se desfaz.



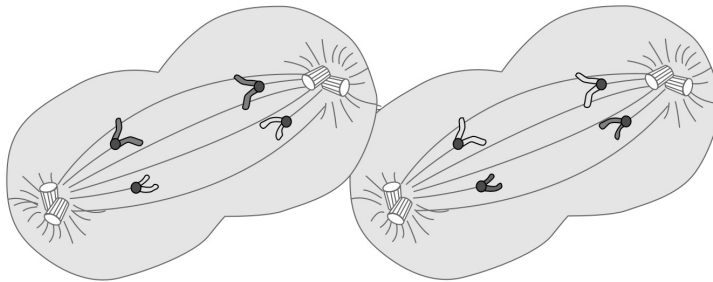
### METÁFASE II

Centrômeros ligados aos microtúbulos do fuso através dos cinetócoros. Cromossomos se alinham na placa metafásica.



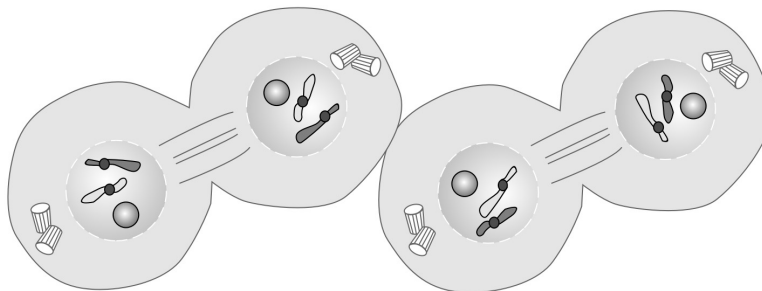
### ANÁFASE II

Cromátides-irmãs de cada cromossomo se separam (segregam) e se movem para os pólos.

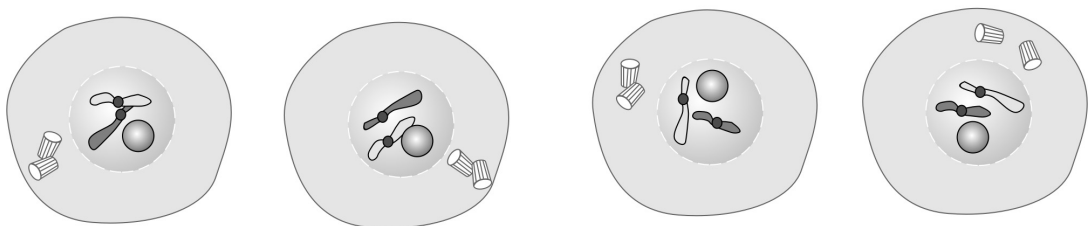


### TELÓFASE II

A membrana nuclear se refaz ao redor dos cromossomos e eles começam a descondensar. Reconstitui-se o nucléolo.



Após a citocinese, são formadas quatro células haplóides, contendo apenas um dos homólogos de cada par.



**Figura 3.4.b:** Esquema geral da meiose em uma célula animal diplóide ( $2n = 4$  cromossomos). Note que, desde o início da segunda divisão meiótica, a divisão equacional, cada célula possui apenas um cromossomo de cada par existente no organismo ( $n = 2$  cromossomos).

Estava claro, pelos trabalhos de van Beneden, Boveri e outros, que cada progenitor transmite o mesmo número de cromossomos ao zigoto. Além disso, os cromossomos no núcleo materno e paterno pareciam ser idênticos, isto é, cada progenitor contribui com um dos cromossomos do par de homólogos. Essas duas observações podiam ajudar a explicar o que já se acreditava há algum tempo: que a contribuição hereditária de cada progenitor é, aproximadamente, a mesma.

Entretanto, não estava claro como as características eram herdadas de geração em geração e como se comportavam durante a formação dos gametas. Nem mesmo estava claro se os cromossomos tinham algo a ver com a transferência da herança biológica. A ligação entre os cromossomos e a hereditariedade só foi proposta nos primeiros anos do século XX, por Sutton, depois da redescoberta dos trabalhos de Mendel.

### CICLOS DE VIDA DE EUKARIOTES

Agora que você já conhece os principais estágios da meiose, vamos estudar o ciclo de vida de alguns organismos eucariotes. O ciclo de vida de um organismo é a sequência de eventos que ocorre desde sua origem como zigoto até a sua morte. Nos eucariotes, a meiose gera células haplóides nas quais o material genético parental foi recombinado por segregação cromossômica e permutação. A fusão de células haplóides produz uma variedade quase infinita de novas combinações genéticas, sobre as quais os processos evolutivos podem agir. Assim, os ciclos de vida dos organismos apresentam oportunidades de recomposição do material genético para produzir novas combinações genéticas. Existem três tipos básicos de ciclo de vida: **haplobionte haplonte**, **haplobionte diplonte** e **diplobionte**. Essa classificação é baseada na ploidia dos indivíduos adultos. Os termos haplobionte e diplonte referem-se ao número de tipos de organismos quanto à ploidia; um tipo no caso dos haplobiontes (haplóide ou diplóide) e dois tipos no caso dos diplobiontes (haplóide e diplóide).

#### Ciclo haplobionte diplonte

A **Figura 3.5** resume o ciclo haplobionte diplonte, o ciclo da maioria dos animais, inclusive o do homem. O corpo adulto é composto de células diplóides e a meiose ocorre em células diplóides especializadas, os meiócitos, levando à formação dos gametas haplóides (meiose gamética). A fusão de gametas haplóides forma um zigoto diplóide, que, por mitose, produz um organismo pluricelular.

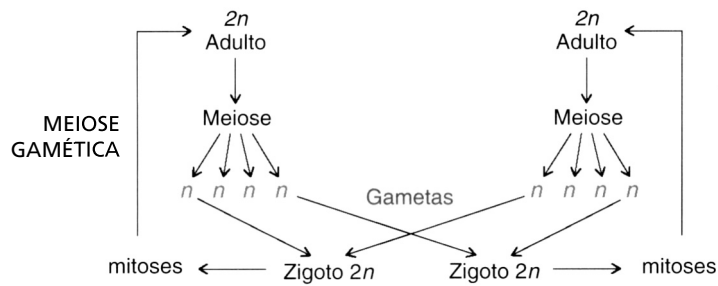


Figura 3.5: Ciclo de vida haplobionte diplonte.

### Ciclo haplobionte haplonte

Observe na Figura 3.6 o ciclo haplobionte haplonte, encontrado em muitos fungos e algas. Ao observar a figura, você deve estar se perguntando: como pode ocorrer a meiose em um organismo haplóide? Afinal, como vimos, a meiose requer o emparelhamento de dois conjuntos de cromossomos homólogos. A resposta é que todos os organismos haplóides que sofrem meiose passam por um estágio diplóide temporário, em que serão formados os meiócitos. Em alguns casos, como ocorre com as leveduras, os indivíduos unicelulares haplóides se fundem para formar um meiócito diplóide, o qual então sofre meiose. Em outros casos, as células especializadas de progenitores diferentes se fundem para formar os meiócitos.

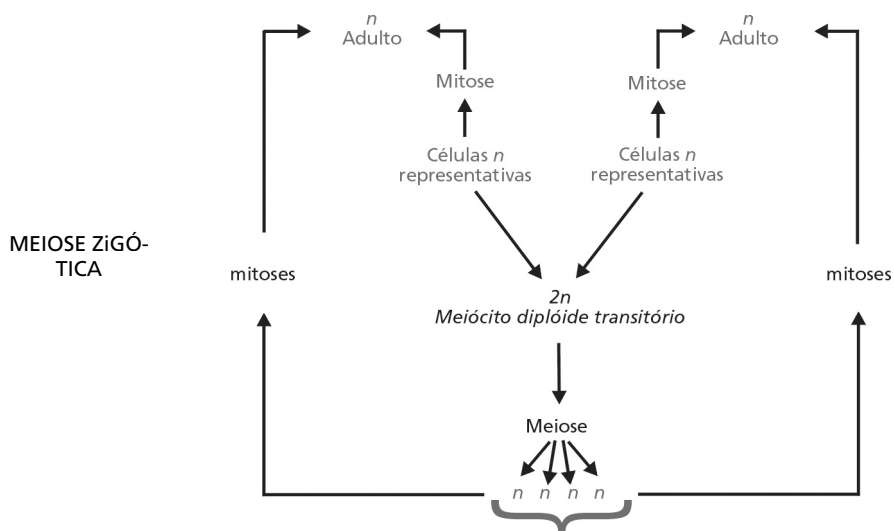
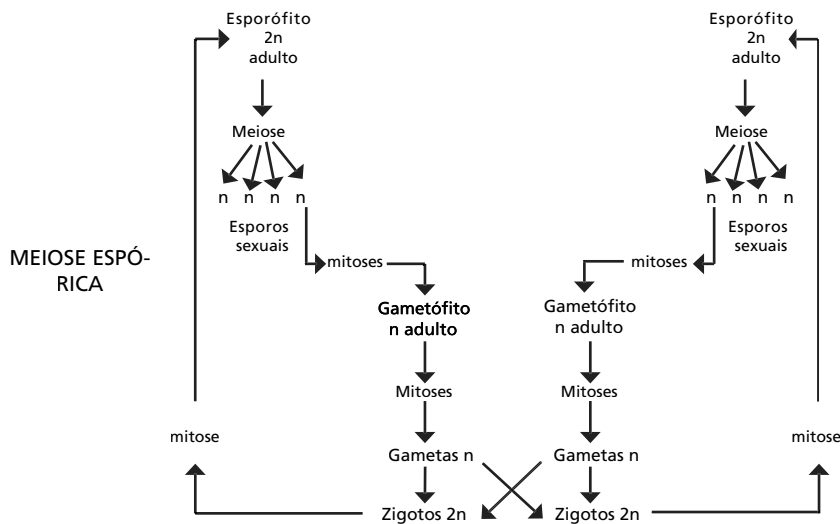


Figura 3.6: Ciclo de vida haplobionte haplonte.

A meiose ocorre a partir do zigoto e produz células haplóides que são chamadas esporos sexuais (meiose zigótica). Esses esporos sexuais, em algumas espécies, tornam-se adultos unicelulares. Em outras espécies, cada espora sexual se desenvolve por mitose em um indivíduo haplóide multicelular. Dessa forma, você pode concluir que, enquanto num cruzamento entre dois organismos diplóides ocorre uma meiose para cada organismo, no cruzamento entre dois organismos haplóides ocorre uma única meiose em todo o ciclo.

### Ciclo diplobionte

Em um organismo com alternância de gerações, o ciclo vital compreende dois estágios adultos: um diplóide e outro haplóide. Um estágio geralmente é mais proeminente que outro. É o ciclo de vida observado em plantas. Observe, na **Figura 3.7**, que o indivíduo diplóide chamado esporófito produz, por meiose, esporos sexuais (meiose espórica). Estes, através de sucessivas mitoses, originam um indivíduo haplóide, chamado gametófito. Esse indivíduo produzirá gametas que, por fecundação, originam um zigoto diplóide. O zigoto se multiplicará, através de muitas mitoses, para formar um novo esporófito.



**Figura 3.7:** Ciclo de vida diplobionte.

## INFORMAÇÃO SOBRE A PRÓXIMA AULA

Na próxima aula, então, vamos estudar como os trabalhos de Mendel influenciaram na compreensão do mecanismo de transmissão da herança biológica.

### RESUMO

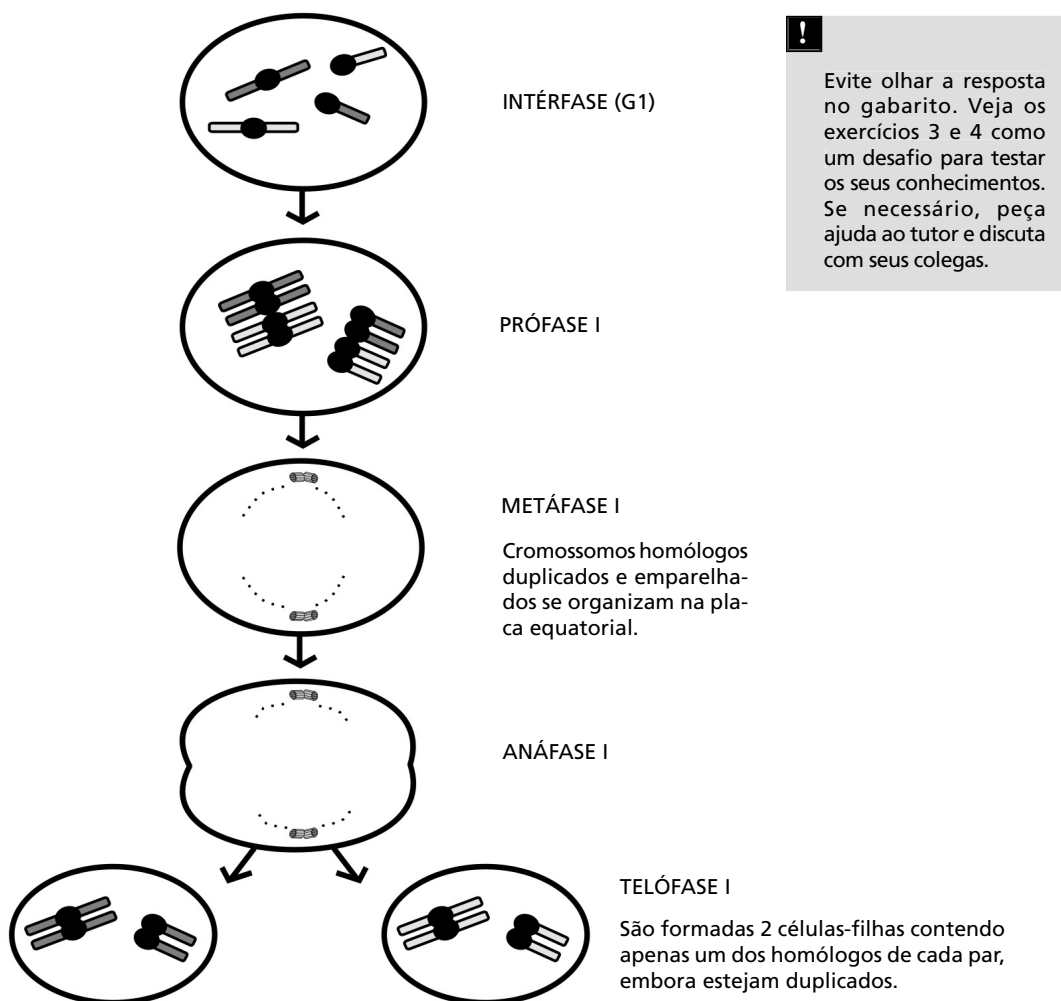
A meiose é um tipo de divisão celular sexual, pois está associada à reprodução em fungos, animais e plantas. Na meiose ocorrem duas divisões nucleares sucessivas. Na primeira delas, a divisão reducional, os cromossomos homólogos duplicados se emparelham e ocorre a permutação.

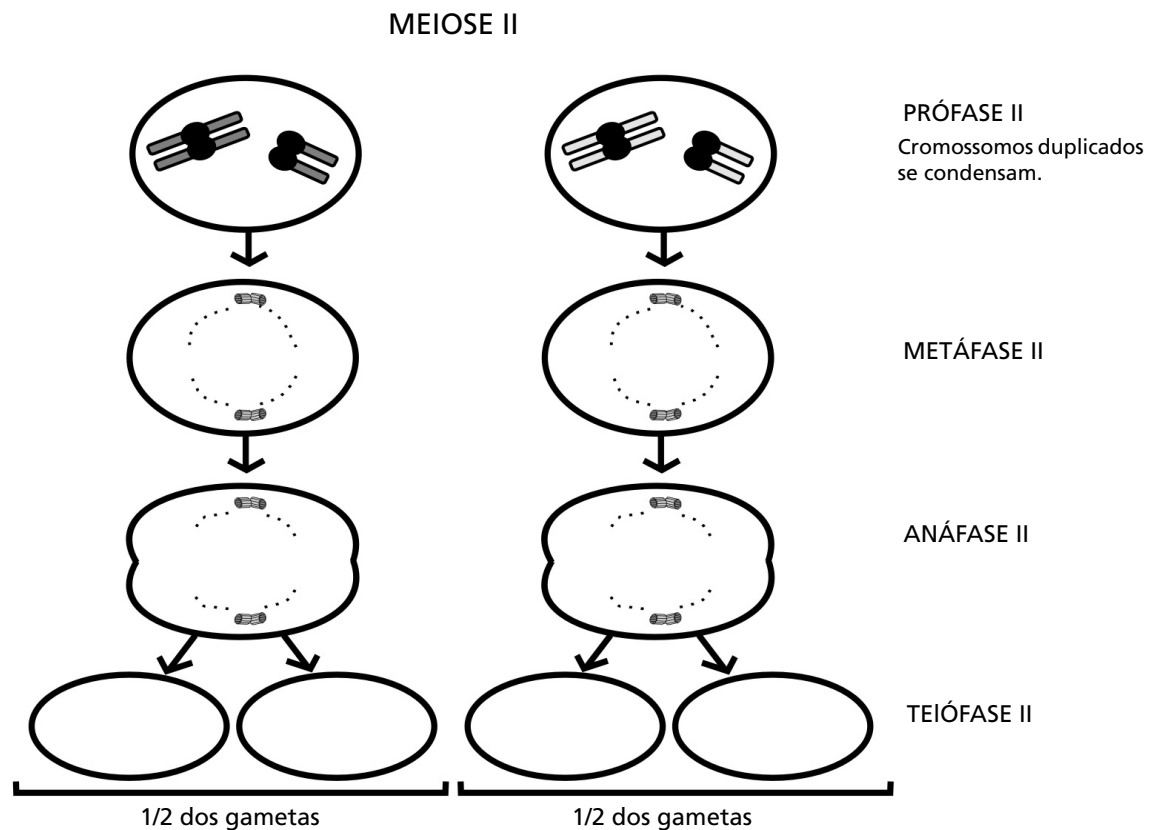
Em seguida, cada homólogo duplicado vai em direção a um pólo da célula, que, então, se divide em duas. Cada célula formada possui um único conjunto de cromossomos, sendo, portanto, haplóide. Na segunda divisão, a divisão equacional, as cromátides-irmãs, que formam o cromossomo duplicado, se separam. Cada cromátide, então, vai para um pólo da célula que também se divide em duas. Dessa forma, ao final do processo, ocorre a formação de quatro células haplóides. Nem sempre a meiose está relacionada à formação dos gametas (meiose gamética), como é o caso dos organismos que possuem ciclo haplobionte diplonte. Nos organismos com ciclo haplobionte haplonte, a meiose ocorre após a formação do zigoto (meiose zigótica), e naqueles com ciclo diplobionte a meiose está relacionada à formação de esporos (meiose esporica).

## EXERCÍCIOS

1. O que Weismann imaginou ser necessário para manter a constância do número de cromossomos através das gerações?
2. Por que a prófase I da meiose é considerada um estágio altamente complexo? Como os eventos que ocorrem nesse estágio podem influenciar a transmissão dos caracteres hereditários?
3. Complete os esquemas das duas etapas da meiose (I e II) de uma célula de um organismo diplóide com 2 pares de cromossomos ( $2n = 4$  cromossomos), sem esquecer de enumerar as principais características de cada fase. Note que os cromossomos apresentam coloração distinta para evidenciar o fato de que um dos homólogos tem origem materna enquanto o outro tem origem paterna (como na **Figura 3.2**).

## MEIOSE I





4. Ao final da meiose no exercício anterior, apenas dois tipos de gametas foram formados. No entanto, na meiose de uma outra célula desse mesmo indivíduo outros dois tipos de gametas podem ser formados. Represente, de maneira simplificada, a meiose dessa célula, evidenciando qual é a fase da meiose que determina que tipos de gametas serão formados. Dica: o fato de que um dos homólogos de cada par tem origem materna enquanto o outro tem origem paterna não implica que os gametas formados necessariamente recebam os dois cromossomos provenientes do mesmo progenitor.

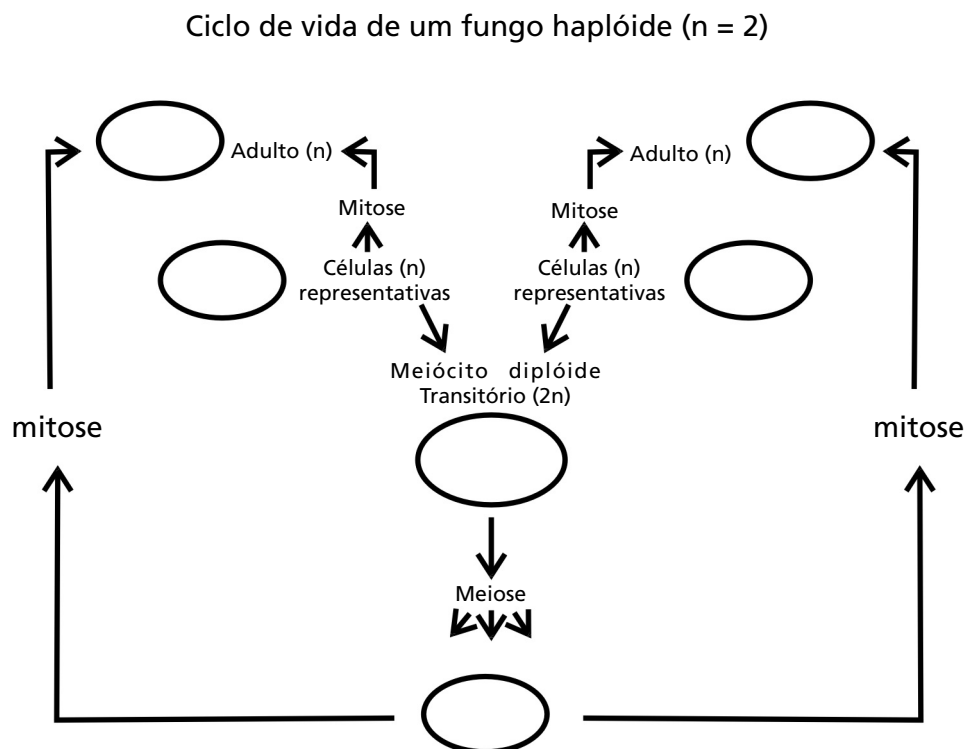
5. Agora identifique as principais diferenças entre mitose e meiose.



6. Considerando uma célula humana, com 46 cromossomos, determine, justificando suas respostas, o número de cromátides presentes (em cada célula) durante as seguintes etapas da divisão meiótica:

- a) Prófase I
- b) Prófase II
- c) Telófase I
- d) Telófase II

7. Reveja o ciclo de vida de organismos haplóides que sofrem meiose (**Figura 3.6**). No esquema abaixo, as elipses representam células de um fungo haplóide que possui dois cromossomos ( $n = 2$ ) em cada etapa de seu ciclo vital. Agora, complete este esquema, colocando em cada célula o número correto de cromossomos.





## Mendelismo: o nascimento da Genética

# AULA 4

## objetivos

Ao final desta aula, você deverá ser capaz de:

- Reconhecer o contexto histórico em que se deu a descoberta e a redescoberta das leis fundamentais da hereditariedade.
- Compreender os experimentos que levaram Gregor Mendel a formular a Lei da Segregação dos Fatores ou Primeira Lei de Mendel.
- Compreender os princípios básicos de transmissão da herança, relacionando os princípios de dominância, segregação dos fatores hereditários e combinação ao acaso dos gametas com as proporções obtidas nos cruzamentos genéticos envolvendo um gene.

Como você deve estar percebendo, o século XIX marcou a Biologia por grandes avanços do conhecimento nas áreas de Citologia e Evolução.

Em aulas anteriores, você já teve a oportunidade de verificar que, no século XIX, importantes estudos resultaram no estabelecimento da Teoria Celular e que a publicação de *On the origin of species*, de Charles Darwin, em 1859, revolucionou o pensamento acerca da origem da diversidade dos organismos vivos.

Nesta época havia também um grande número de pesquisadores que se dedicavam aos cruzamentos de plantas ou animais, normalmente chamados de hibridação, visando entender a hereditariedade e as bases da evolução biológica. Contudo, não se tinha conhecimento de nenhuma lei geral que pudesse explicar os resultados obtidos. Basta lembrarmos do insucesso de Darwin ao tentar explicar as informações disponíveis sobre a hereditariedade através da pangênese (*The Variation of Animal and Plants under domestication*, 1868).

A área de estudos através de cruzamentos passou por um período longo e não-excitante até que, em 1900, um modesto, subestimado e esquecido trabalho de um monge agostiniano, já falecido, tornou-se conhecido pela comunidade científica em geral. Estava para acontecer uma mudança de paradigma. Surgia uma nova Ciência, a Genética, que em pouco tempo se tornaria uma ferramenta rigorosa com ampla capacidade de explicar fatos e fazer previsões.

Você já deve saber quem é esse monge agostiniano de cujo trabalho estamos falando.

## A HISTÓRIA DE MENDEL

Gregor Mendel nasceu em 22 de julho de 1822 na Moravia, então uma parte do império Habsburg, na Europa Central. Seus pais eram fazendeiros e a vida rural o ensinou a cuidar de plantas e animais e incentivou sua curiosidade acerca da natureza.



Monastério agostiniano de St. Thomas, Brunn.

Aos 21 anos, Mendel entrou para o Monastério agostiniano de St. Thomas, na cidade de Brunn (hoje, Brno, na República Tcheca) onde pôde complementar seus estudos.

Após alguns anos, foi enviado à Universidade de Viena, onde frequentou cursos de Física e se submeteu aos exames necessários à obtenção do título de professor. Embora não tenha sido bem-sucedido nos exames, acredita-se que ali, Mendel tenha se inteirado das discussões sobre evolução biológica, tema que desde o início da década de 1850 já despertava discussões entre os biólogos.



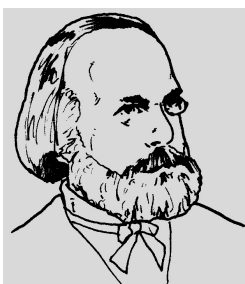
Membros do Monastério agostiniano na antiga Brunn entre 1861 a 1864.

Mesmo sem o crédito de professor, de volta ao monastério, Mendel se dedicou a lecionar e ao desenvolvimento de suas pesquisas com cruzamentos de animais e plantas. Mendel conhecia bem o trabalho de Darwin e entusiasmou-se com a questão da evolução. Ele percebeu que, para compreender este fenômeno, seria necessário conhecer os fundamentos da transmissão da herança. Mendel iniciou seus estudos realizando cruzamentos com animais (abelhas e camundongos), mas este tipo de experimento era considerado imoral por seus superiores, por considerarem que Mendel estaria brincando com sexo. Mendel, então, mudou o enfoque de seus estudos para o cruzamento de plantas. Seus superiores não percebiam que as plantas também tinham sexo.

Mendel fez experimentos com várias espécies de jardim, mas foi com as ervilhas que teve o maior sucesso. Os experimentos propriamente ditos começaram em 1856 e terminaram oito anos depois, após uma análise de cerca de 10.000 plantas. Os resultados da pesquisa foram apresentados em duas palestras proferidas em 8 de fevereiro e 8 de março de 1865 na Brunn Society for the Study of Natural Science e publicadas nos *Proceedings* dessa sociedade no ano seguinte com o título: *Versuche über Pflanzen-Hybriden* (Experimentos em hibridação de plantas).



Você encontra o trabalho original de Mendel traduzido para o inglês no endereço: <http://www.esp.org/foundations/genetics/classical/gm-65.pdf>.



**CARL WILHELM  
VON NÄGELI  
(1817-1891)**

Foi considerado  
um dos mais  
importantes  
botânicos em meados  
do século XIX.

Na época, a importância do trabalho de Mendel não foi compreendida. O campo relativo aos cruzamentos com plantas estava cheio de dados que não permitiam conclusões gerais e os resultados obtidos com as ervilhas pareciam ser apenas mais um exemplo da enorme variação nos resultados obtidos com hibridação. Quando Mendel escreveu para **CARL NÄGELI**, um grande estudioso na área, contando seus resultados, ele sugeriu que Mendel repetisse seus estudos com chicória (*Hieracium* sp). Mendel falhou em encontrar as regras consistentes para a herança nessa espécie e ele próprio passou a acreditar que seus primeiros resultados poderiam ter aplicação restrita. Ocorre que, com *Hieracium*, Mendel não estava realizando os cruzamentos que pensava estar. Muito tempo depois da sua morte, descobriu-se que nenhuma proporção uniforme era de se esperar nessa espécie, pois nela ocorre um tipo de desenvolvimento partenogenético.



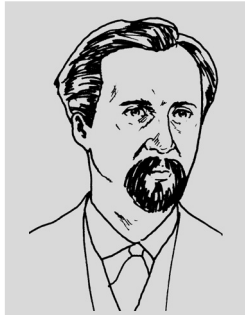
**Figura 4.1:** Em espécies do gênero *Hieracium*, a planta mãe pode desenvolver sementes sem ser polinizada. As sementes se desenvolvem diretamente de células do saco embrionário ou dos tecidos adjacentes, não há meiose (agamospermia). Em certas espécies, parte das sementes se desenvolve por agamospermia e outra parte de óvulos polinizados. Isso leva a padrões de transmissão confusos, onde não se aplicam os pressupostos sobre os quais as leis de Mendel são fundamentadas.

O modelo de Mendel foi ignorado por cerca de 35 anos. Nas últimas três décadas do século XIX os principais estudiosos da hereditariedade se concentraram, principalmente, no comportamento dos cromossomos durante as divisões celulares e fertilização. Eles acreditavam estar construindo uma base física para a herança, no que estavam certos.

Em 1900, **HUGO DE VRIES**, na Holanda, Carl Correns na Alemanha, e Erich Von Tschermak, na Áustria tiveram a oportunidade de conhecer o trabalho de Mendel. Em busca de dados que apoiassem suas próprias teorias sobre hereditariedade, cada um deles descobriu que a análise detalhada que haviam feito e as conclusões essenciais a que haviam chegado já tinham sido apresentadas muito antes por Mendel, cujo trabalho tinha sido esquecido e seu significado não compreendido. A partir daí, as idéias de Mendel foram sendo cada vez mais divulgadas na comunidade científica, que passou a utilizá-las na formulação de hipóteses, desenvolvendo, como veremos ao longo deste curso, as bases da Ciência que hoje conhecemos como Genética.



A tradução para o inglês das cartas de Mendel para Karl Nägeli e os textos de Hugo de Vries, Carl Correns e Erich Von Tschermak reconhecendo o valor científico do trabalho de Mendel para o desenvolvimento das teorias sobre a hereditariedade podem ser encontradas no endereço: <http://www.esp.org/foundations/genetics/classical/holdings/b/birth.pdf>.



**HUGO DE VRIES  
(1848-1935)**

Botânico alemão conhecido por seus estudos sobre mutações. Foi um dos três cientistas que, independentemente, redescobriram e confirmaram as leis da hereditariedade apresentadas por Mendel.

## OS EXPERIMENTOS DE MENDEL

Na metade do século XIX, o grande interesse pela seleção e hibridação em plantas disponibilizou um grande número de espécies que apresentavam diversidade intra-específica. Entre estas, estava a ervilha (*Pisum sativum*), espécie que Mendel escolheu para realizar seus experimentos.

Não que Mendel estivesse interessado nas ervilhas em particular, mas elas pareciam ser um bom modelo experimental, apresentando características favoráveis para o estudo da transmissão de caracteres hereditários. Entre essas características podemos listar:

1. A grande variedade de formas disponíveis;
2. A facilidade de cultivar;
3. O tempo curto de geração;
4. A facilidade de realizar cruzamentos controlados.



Canteiro onde Mendel realizou seus experimentos.

## A flor da ervilha

Nas flores das ervilhas (Figura 4.2), os estames e pistilo ficam encobertos pelas pétalas e, se as flores forem encobertas para evitar a ação dos insetos, elas se autofecundam. Autofecundação é um tipo de reprodução sexuada na qual um mesmo indivíduo fornece ambos os gametas, o masculino e o feminino, que se unem para formar a geração seguinte.

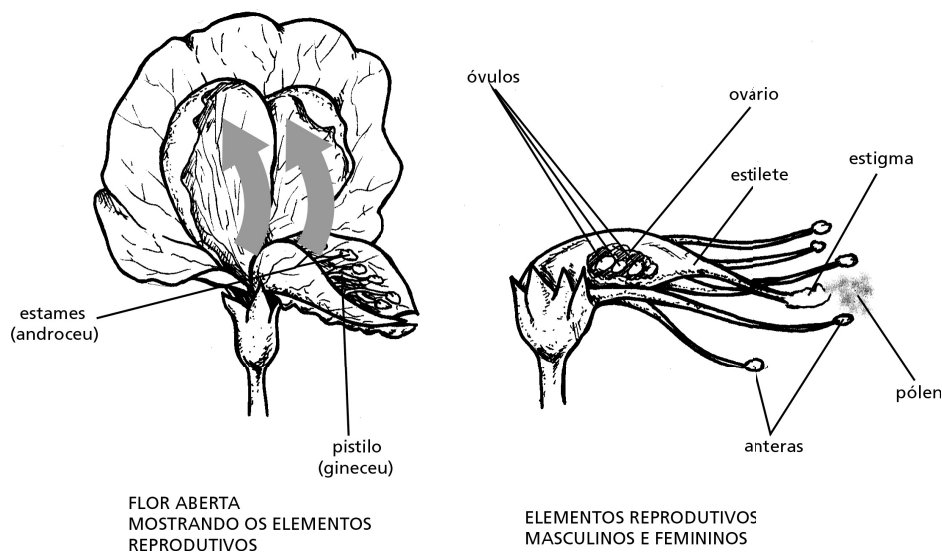


Figura 4.2: Flor da ervilha.

Também é possível a realização de fecundação cruzada, retirando-se as antras de uma flor antes de sua maturação e mais tarde colocando-se o pólen de outra planta sobre o seu estigma. Assim, conforme planejasse, Mendel podia deixar que cada linhagem se autofecundasse ou realizar fecundação cruzada entre as linhagens.



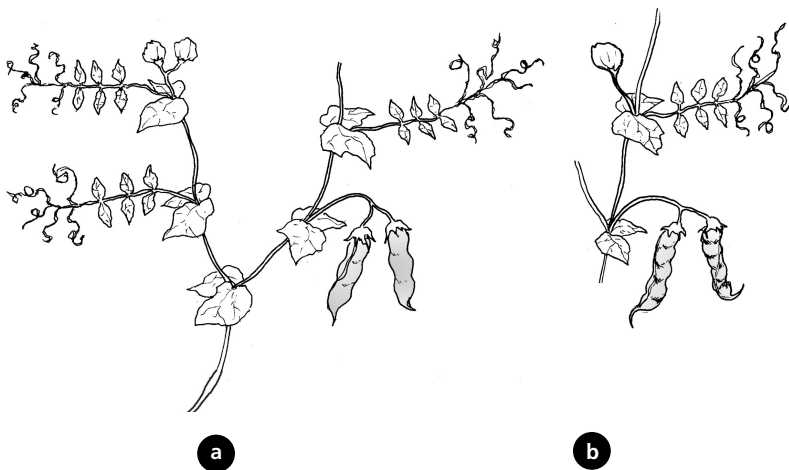
Figura 4.3: Fecundação cruzada.



Em princípio Mendel obteve 34 variedades de *Pisum sativum* que apresentavam certas características morfológicas diferentes e as testou durante dois anos quanto à constância dessas características através das gerações. Mendel queria estar certo de que as variedades poderiam ser consideradas linhagens puras para cada uma das características.

#### O que Mendel considerou como sendo uma linhagem pura?

Linhagens puras seriam aquelas que por autofecundação apresentariam todos os descendentes com as mesmas características dos parentais. Vamos imaginar, por exemplo, uma linhagem pura de ervilha que possuísse as seguintes características: comprimento do caule longo, posição da flor terminal, vagem de forma inflada e cor verde. Ao se reproduzir por autofecundação, essa linhagem deve apresentar geração após geração descendentes com comprimento do caule longo, posição da flor terminal, vagem de forma inflada e cor verde.

















**Figura 4.4:** Um exemplo de duas variedades de *Pisum sativum*: à esquerda, (a), com as características comprimento do caule longo, posição da flor terminal, vagem de forma inflada e de cor verde; à direita, (b), com comprimento do caule curto, posição da flor axial, vagem de forma deprimida e de cor amarela.

Outra investigação feita por Mendel antes de iniciar seus experimentos de hibridação foi quanto à fertilidade dos híbridos obtidos do cruzamento entre essas linhagens. Isto reduziu o número de linhagens favoráveis a 22, pois algumas das linhagens puras, ao serem cruzadas entre si, não apresentavam descendentes férteis.

Mendel escolheu sete características a serem estudadas, cada uma delas apresentando dois estados contrastantes de fácil classificação, como mostra a tabela abaixo:

**Tabela 4.1:** Variedades de ervilhas utilizadas por Mendel em seus experimentos.

		Características					
Estados de caráter	TEXTURA DA SEMENTE	COR DA SEMENTE	REVESTIMENTO DA SEMENTE	TEXTURA DA VAGEM	COR DA VAGEM	POSICÃO DA FLOR	COMPRIMENTO DO CAULE
							
	Lisa	Amarela	Colorido	Inflada	Verde	Axilar	Longo
							
	Rugosa	Verde	Branco	Deprimida	Amarela	Terminal	Curto

Era hora de iniciar os cruzamentos pra valer!!! Ou seja, a partir do cruzamento entre linhagens puras que apresentassem características contrastantes, obter a primeira geração de híbridos.



O termo híbrido, originalmente empregado por Mendel, refere-se a semente ou indivíduo proveniente do cruzamento entre duas plantas de linhagens puras diferentes. Atualmente, o emprego desse termo refere-se, geralmente, aos indivíduos provenientes do cruzamento de espécies diferentes. No texto está sendo empregado o sentido a que Mendel se referiu.

A maneira como Mendel analisou seus resultados foi um dos pontos fundamentais para o sucesso do seu trabalho. Embora outros resultados semelhantes ao obtido por Mendel já tivessem sido descritos, a regra era analisar a planta como um todo. Como as plantas parentais diferiam entre si em várias características, os indivíduos da prole se apresentavam, em geral, como intermediários entre os parentais. Mendel esqueceu a planta como um todo e se concentrou na análise dos detalhes, na observação de uma característica de cada vez. Ou seja, ao cruzar duas linhagens contrastantes quanto à cor da semente, ele se perguntava apenas qual seria a cor da semente de sua prole, não se importando, a princípio, com a altura da planta ou a posição de suas flores.

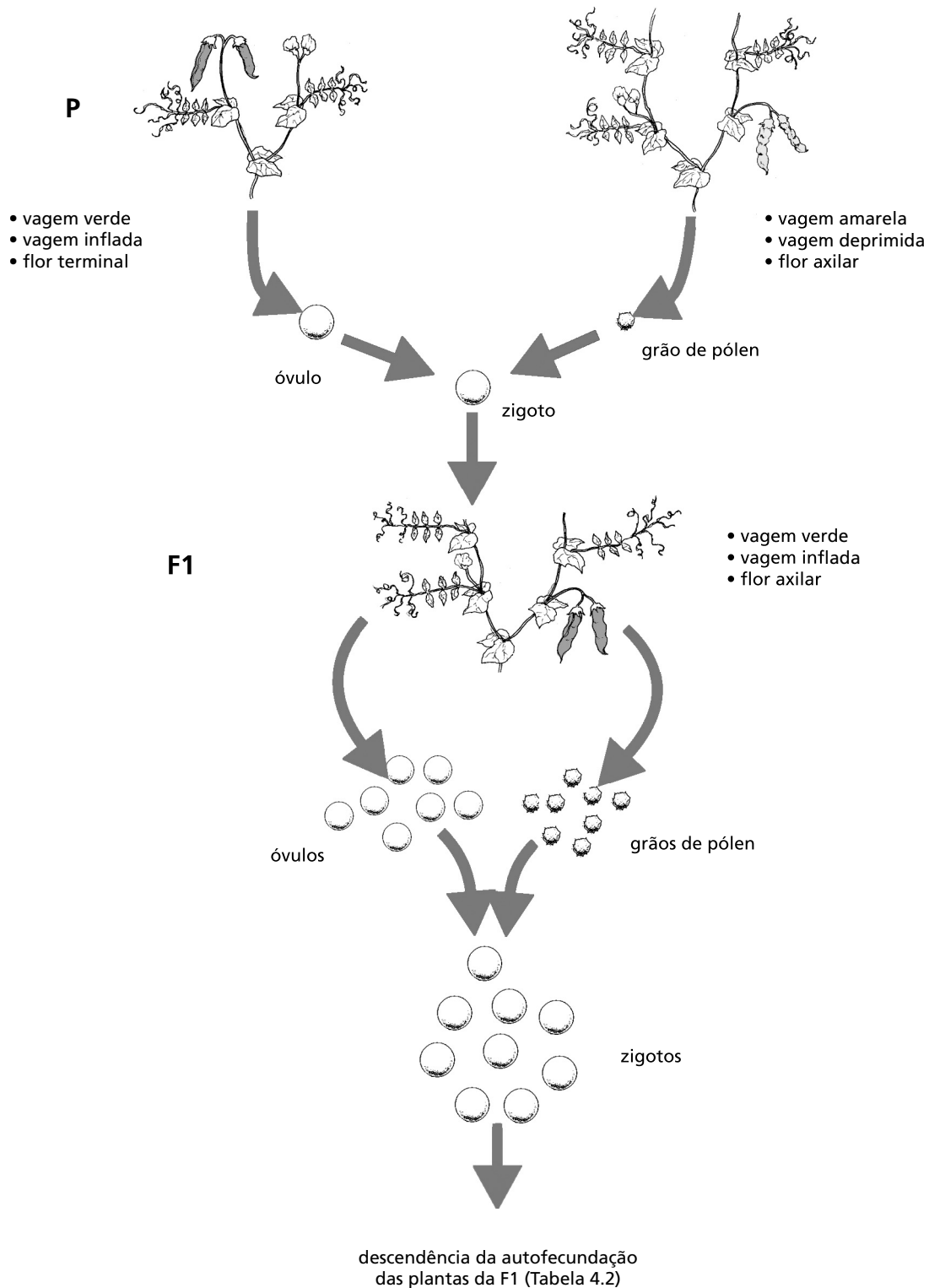
## OS RESULTADOS DE MENDEL

Para todas as características analisadas, a primeira geração híbrida (F1) apresentou plantas que exibiam o estado da característica de um dos genitores.

O que teria acontecido com algumas das características dos parentais que sumiram? Será que essas características reapareceriam nas próximas gerações? A resposta a essa questão poderia ser vista a partir da observação da descendência das plantas da F1 obtidas através de autofecundação.

A análise das características da descendência da F1 por autofecundação apresentou plantas com as mais diversas combinações das características em estudo. Com base nos resultados obtidos podia-se verificar que os estados de caráter ausentes nos híbridos da geração F1 não eram perdidos; eles ficavam encobertos, reaparecendo na geração F2. Mendel chamou o estado de caráter que desaparecia na geração F1 de **recessivo** (pelo fato de ficarem em recesso), enquanto o que se mantinha na F1 foi denominado **dominante**.

Para que fique mais claro, vamos imaginar um exemplo de cruzamento entre duas variedades puras de *Psium sativum* e considerar três das sete características analisadas por Mendel: posição da flor, cor e forma da vagem. Esse cruzamento está representado na **Figura 4.5** e, embora hipotético, apresenta o mesmo padrão de resultados obtidos por Mendel em seus experimentos.



**Figura 4.5:** Fenótipo da F1 proveniente do cruzamento entre duas linhagens puras de ervilha que apresentam três características contrastantes. Na sequência, a autofecundação dos híbridos da F1, resultando na segunda geração (F2), cujas proporções fenotípicas são apresentadas na Tabela 4.2.

**Tabela 4.2:** Descendência da autofecundação das plantas da F1.

Tipo	Característica			Quantidade
	Forma da vagem	Cor da vagem	Disposição da flor	
1	Inflada	Verde	Axilar	2700
2	Inflada	Amarela	Axilar	900
3	Inflada	Verde	Terminal	900
4	Inflada	Amarela	Terminal	300
5	Deprimida	Verde	Axilar	900
6	Deprimida	Amarela	Axilar	300
7	Deprimida	Verde	Terminal	300
8	Deprimida	Amarela	Terminal	100
				Total: 6400

Para cada uma das características, qual a forma dominante? Isso é fácil de responder: posição da flor axilar, vagem inflada e verde, pois todas as plantas da F1 apresentaram estes fenótipos. Mas, vamos um pouco mais além. Com base nos resultados apresentados é possível chegar-se a algum tipo de lei que esteja regendo a herança das características mencionadas?

A resposta a essa questão não é fácil; muitos cientistas nos séculos passados obtiveram resultados semelhantes aos apresentados, em seus experimentos sobre herança, e não conseguiram deduzir lei alguma. A principal razão para Mendel ter conseguido determinar as leis fundamentais da herança foi a maneira pela qual ele analisou os resultados obtidos. Ele analisou uma característica por vez e determinou a proporção com que apareciam os diferentes tipos de indivíduos na geração F2. A partir daí, tentou estabelecer uma explicação para a obtenção dessas proporções.

No nosso exemplo, considere uma característica por vez e verifique que proporção de indivíduos da geração F2 apresentou o estado do caráter dominante e recessivo. Complete a tabela abaixo:

Característica	Total de indivíduos com caráter dominante	Total de indivíduos com caráter recessivo	Proporção entre indivíduos com caráter dominante e recessivo
Forma da vagem			
Cor da vagem			
Posição da flor			

Não lembra como calcular isto? Veja como exemplo o caráter posição da flor. Do total de 6400 plantas da F2, 4800 são axilares e 1600 são terminais. Ou seja, para cada planta terminal, observa-se 3 axilares ( $4800/1600 = 3$ ). Temos, neste caso, a razão ou proporção de 3:1. Sua vez de completar a tabela acima.

A próxima tabela apresenta os resultados obtidos por Mendel para cada um dos sete caracteres:

**Tabela 4.3:** Resultados obtidos por Mendel nos cruzamentos monoíbridos.

Tipo de caráter analisado no cruzamento entre linhagens puras	Estado do caráter nas plantas F1	Resultado da autofecundação das plantas F1	Razão entre os tipos F2
		Plantas da F2	
1. textura das sementes lisa x rugosa	Lisa	5.474 lisas	2,96:1
		1.850 rugosas	
2. cor das sementes amarela x verde	amarela	6.022 amarelas	3,01:1
		2.001 verdes	
3. cor da casca das sementes cinza x branca	cinza	705 cinzas	3,15:1
		224 brancas	
4. textura da vagem inflada x deprimida	inflada	882 infladas	2,95:1
		299 deprimidas	
5. cor da vagem verde x amarela	verde	428 verdes	2,82:1
		152 amarelas	
6. posição das flores axilar x terminal	axilar	651 axilares	3,14:1
		207 terminais	
7. comprimento do caule longo x curto	longo	787 longos	2,84:1
		277 curtos	

Você notou que há homogeneidade nesses resultados? Ao considerar uma característica por vez, Mendel verificou que, na F2, os resultados se aproximavam muito de uma proporção de 3 plantas com o estado da característica dominante para 1 com o estado recessivo (proporção 3:1). Em outras palavras, 3/4 (75%) das plantas da F2 apresentavam o estado dominante e 1/4 (25%), o estado recessivo.

Outro fato constatado por Mendel foi que cruzamentos recíprocos apresentavam resultados semelhantes. Isto é, a partir do cruzamento entre duas linhagens puras, uma com caráter dominante e outra com caráter recessivo, independente de que linhagem parental fornecesse os óvulos ou grãos de pólen, os resultados obtidos na F1 e F2 eram semelhantes.

## A HIPÓTESE DE MENDEL

Esta semelhança no comportamento de características tão diferentes como posição da flor e cor das sementes levou Mendel à conclusão de que deveria existir algum tipo de lei geral regendo a herança dos caracteres.

Agora Mendel precisava inventar uma explicação para os resultados obtidos. Inventar? É, ter um palpite sobre o que estaria acontecendo. Podemos também dizer de uma forma mais científica: Mendel deveria formular uma hipótese para explicar os resultados observados.

Para Mendel, as plantas possuíam fatores que determinavam suas características hereditárias e eram transmitidos de uma geração a outra através dos gametas. Ele imaginou que uma planta teria vagem inflada ou deprimida se recebesse fatores de uma ou outra característica. Mendel representou seus fatores hipotéticos por letras, usando a forma maiúscula para o fator que determina o fenótipo dominante e a minúscula para o fator que determina o fenótipo recessivo.

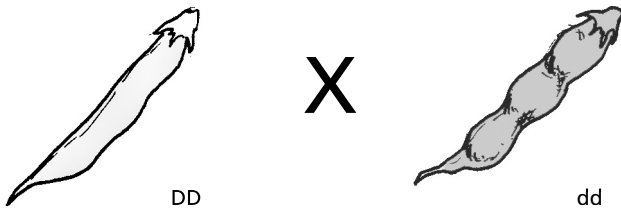
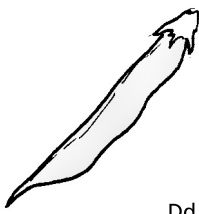
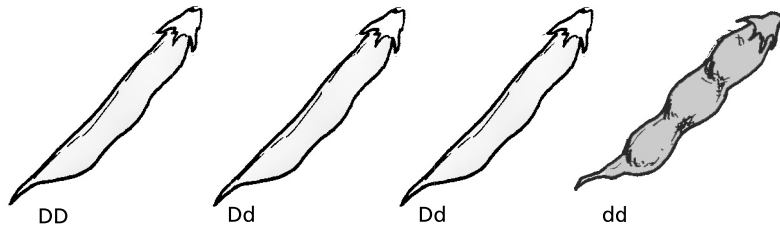


Os fatores de hereditariedade de Mendel são denominados atualmente genes. Os genes são segmentos das moléculas de DNA que constituem os cromossomos. Os fatores determinantes dos estados contrastantes de uma mesma característica são o resultado de pequenas variações de um mesmo segmento de DNA. Mas isso nós veremos com detalhe em aulas posteriores.

Considerando apenas uma característica, a forma da vagem, Mendel propôs o seguinte modelo para explicar por que, a partir do cruzamento das linhagens puras, se obteria na F2 a proporção de 3:1. Acompanhe o texto, observando os resultados apresentados para essa característica na **Tabela 4.4**.



**Tabela 4.4:** Vamos analisar isoladamente a característica forma da vagem. Os desenhos representam os fatos observados por Mendel e as letras representam a hipótese formulada por Mendel para explicar esses dados.

Geração P				
Linhagens puras parentais	Óvulo 100% D		Pólen 100% d	
Geração F1				
Primeira geração híbrida	Dd			
Gametas da GF1	Óvulo 50% D      50% d		Pólen 50% D      50% d	
Geração F2				
Descendência da auto-fecundação das plantas F1	<div><div>1/4 DD</div><div>2/4 Dd</div><div>1/4 dd</div></div>			

1. Cada uma das linhagens parentais deveria possuir apenas um tipo de fator hereditário que determinasse a forma da vagem, e esse fator estaria presente em seus gametas, o elo entre uma geração e outra. A linhagem pura inflada, como só possuía o fator inflado, só produziria gametas portando o fator inflado (D). Da mesma forma, a linhagem pura deprimida só produziria gametas portando o fator deprimido (d).
2. Os gametas masculino e feminino contribuiriam de modo equivalente na determinação das características dos descendentes.
3. Do cruzamento dessas duas linhagens puras só poderia haver um tipo de descendência, já que havia somente um tipo de pólen e um tipo de óvulo. Um passo decisivo na construção desse modelo foi a conclusão de que as plantas híbridas da F<sub>1</sub>, embora apresentassem a forma inflada, possuiriam, necessariamente, os fatores D e d.
4. Quando as plantas da F<sub>1</sub> produzissem óvulos e grãos de pólen, cada gameta só poderia apresentar fatores de hereditariedade de um tipo. Ou seja, os dois tipos de fatores existentes em uma planta híbrida deveriam se separar (segregar) na formação dos gametas, de modo que cada gameta portasse apenas um ou outro fator, D ou d.
5. Os dois tipos de gametas produzidos pelas plantas F<sub>1</sub> estariam em igual frequência, ou seja, 50% de D e 50% de d.
6. Combinações entre grãos de pólen e óvulos na determinação da geração F<sub>2</sub> seriam totalmente ao acaso, resultando em 25% DD, 50% Dd e 25% dd. Ou seja, os diferentes indivíduos puros e híbridos se distribuiriam na proporção de 1 puro dominante: 2 híbridos: 1 puro recessivo. Como o fator D é dominante sobre o fator d, observa-se na geração F<sub>2</sub> 75% das plantas com vagem inflada e 25% com vagem deprimida.

F <sub>1</sub> Óvulo F <sub>1</sub> Pólen	50 % D	50 % d	} Proporção genotípica esperada na F <sub>2</sub> : 1DD : 2Dd : 1dd
50 % D	25 % DD	25 % Dd	
50 % d	25 % Dd	25 % dd	

Esse modelo é válido para todos os cruzamentos que envolvem apenas um par de estados contrastantes de uma característica onde um membro do par seja dominante e o outro recessivo.

Deve-se enfatizar que a concordância entre os dados e o modelo de Mendel não é casual. Quando inventamos uma hipótese, ela necessariamente deve explicar os dados. Mas, como vimos ao estudarmos o procedimento científico, isso não quer dizer que ela seja verdadeira. A hipótese pode ser considerada uma tentativa de explicação que será rejeitada ou não por meio de testes das deduções feitas a partir dela.

## O TESTE DA HIPÓTESE DE MENDEL

Era fácil realizar um teste decisivo. Note que na geração F2 do cruzamento que estamos usando como exemplo (**Tabela 4.4**) para cada planta com característica recessiva (forma deprimida), há três plantas com característica dominante (forma inflada). Isso é um fato. No entanto, se a hipótese de Mendel fosse verdadeira, as vagens infladas deveriam ser de dois tipos, puras (DD) ou híbridas (Dd), e em proporções previsíveis: dentre as infladas  $1/3$  seriam DD e  $2/3$ , Dd. Embora não fosse possível distinguir visualmente as vagens DD das Dd, se essas plantas fossem autofecundadas a descendência daria a resposta.

**P:** A **Tabela 4.3** apresenta o total de vagens infladas obtidas na F2 do cruzamento monoíbrido realizado por Mendel. Se a hipótese de Mendel fosse verdadeira, qual seria o resultado esperado na descendência dessas plantas após se autofecundarem?

**R:** Segundo o modelo proposto por Mendel,  $2/3$  das 882 plantas com vagem inflada presentes na F2 são híbridas (Dd) e  $1/3$  são puras (DD). Sendo assim, após a autofecundação, 294 plantas ( $1/3$  de 882), por serem puras, produziram toda descendência com vagem de forma inflada e 588 plantas, por serem híbridas, produziram  $3/4$  de sua descendência com vagem inflada e  $1/4$  com vagem deprimida.

Mendel realizou o teste de sua hipótese plantando as sementes da geração F2 e obteve, para os sete caracteres analisados, resultados como esperado pela dedução acima. Logo, não havia razão para que a hipótese de Mendel fosse rejeitada e, de forma sintética, a Lei da Segregação dos Fatores ou Primeira Lei de Mendel pode ser expressa como se segue:

“O princípio básico da herança biológica estabelece que as características hereditárias são determinadas por fatores que ocorrem aos pares. Na formação dos gametas, os fatores membros de cada par se segregam, isto é, se separam de forma que cada gameta só recebe um membro de cada par de fatores, sendo, portanto, sempre puro.”

## INFORMAÇÃO SOBRE A PRÓXIMA AULA

Na próxima aula daremos prosseguimento à análise do trabalho de Mendel, investigando o padrão de transmissão da herança de duas ou mais características em conjunto.

### RESUMO

Em 1865, Mendel apresentou os resultados de sua pesquisa com hibridação em *Pisum sativum* em duas palestras realizadas na Brünn Society for the Study of Natural Science. Embora essas palestras tenham sido publicadas nos *Proceedings* dessa sociedade no ano seguinte com o título: *Versuche über Pflanzen-Hybriden* (Experimentos em hibridação de plantas), a importância do trabalho de Mendel não foi compreendida de imediato pela comunidade científica e ficou esquecido até que, em 1900, foi redescoberto por Hugo de Vries, Carl Correns e Erich Von Tschermak. A partir daí, as idéias de Mendel foram sendo cada vez mais divulgadas na comunidade científica, que passou a utilizá-las na formulação de hipóteses, desenvolvendo, como veremos ao longo deste curso, as bases da Ciência que hoje conhecemos como Genética.

Mendel observou que:

1. No cruzamento de duas variedades puras que diferem entre si quanto a um determinado caráter hereditário, a característica que não aparece na geração F1 não é perdida, mas fica encoberta, reaparecendo na F2.
2. Na F2, a proporção entre o número de indivíduos que apresentam a forma dominante de uma característica e os que apresentam a forma recessiva é 3:1.
3. Cruzamentos recíprocos apresentam resultados semelhantes.

Mendel concluiu que:

1. Os gametas masculino e feminino contribuem de modo equivalente na determinação das características dos descendentes.
2. As características hereditárias são determinadas por fatores que passam de geração a geração através dos gametas.

3. A geração F<sub>2</sub> de um cruzamento onde os tipos parentais diferem quanto a uma característica é constituída por três tipos de indivíduos, na proporção de 1 puro dominante: 2 híbridos: 1 puro recessivo. Essa proporção é consequência de, na geração F<sub>1</sub>, um híbrido para um determinado par de fatores formar apenas gametas puros e estes gametas se unirem ao acaso para dar origem à geração seguinte.

A partir dessas conclusões, Mendel formulou sua primeira lei, também conhecida como Lei da Segregação dos Fatores ou Lei da Pureza dos Gametas, que pode ser expressa como se segue: “O princípio básico da herança biológica estabelece que as características hereditárias são determinadas por fatores que ocorrem aos pares. Na formação dos gametas, os fatores membros de cada par se segregam, isto é, se separam de forma que cada gameta só recebe um membro de cada par de fatores, sendo, portanto, sempre puro.”

## EXERCÍCIOS

1. Preencha os espaços em branco usando o termo abaixo mais apropriado.

- |                            |                            |
|----------------------------|----------------------------|
| (a) dominante              | (e) fenótipo               |
| (b) genótipo               | (f) monoíbrido             |
| (c) segregação             | (g) recessivo              |
| (d) geração F <sub>1</sub> | (h) geração F <sub>2</sub> |

Mendel chamou de ( ) o estado da característica que aparecia em todas as plantas da primeira geração híbrida.

O estado da característica que não aparecia nos indivíduos híbridos foi denominado por Mendel de ( ).

A primeira geração híbrida, ou seja, aquela resultante do cruzamento entre indivíduos de variedades diferentes, é chamada de ( ).

A descendência resultante da autofecundação da primeira geração híbrida é chamada de ( ).

O termo ( ) é empregado para designar as características apresentadas por um indivíduo, sejam elas morfológicas, fisiológicas, ou comportamentais.

O termo ( ) refere-se à constituição genética do indivíduo, isto é, aos fatores hereditários, ou genes, que ele possui.

Um cruzamento ( ) envolve indivíduos que diferem apenas quanto a um caráter, com dois estados contrastantes.

A pureza dos gametas é resultado da ( ) dos fatores de cada par na formação dos gametas.

2. Quais as razões que levaram Mendel a escolher a ervilha como material para os seus experimentos?

3. No que a análise de Mendel diferiu da de seus predecessores que trabalharam com hibridação de plantas?

4. O que você entende por autofecundação e fecundação cruzada?

5. Com base nas hipóteses e observações de Mendel, esquematize os resultados esperados nos seguintes cruzamentos:

a. ervilha com revestimento da semente cinza (dominante) com ervilha com revestimento da semente branco.

b. F1 do cruzamento (a) entre si.

c. F1 do cruzamento (a) com a ervilha com revestimento da semente branco.

6. Se você tem uma *Pisum sativum* com vagem do tipo inflada (característica dominante), que tipo de teste poderia ser feito para se determinar se ela é pura ou híbrida segundo os critérios de Mendel?

7. *Coleus blumei* é uma espécie de planta muito usada na ornamentação de jardins que pode apresentar suas folhas com bordas levemente onduladas (forma crenada) ou profundamente recortadas (forma lobada). Ao realizar um cruzamento entre uma planta dessa espécie apresentando folhas crenadas com outra apresentando folhas lobadas, um produtor obteve apenas folhas lobadas na descendência. Com base nestes resultados, o produtor concluiu que os fatores que condicionam a forma crenada não são transmitidos à prole neste tipo de cruzamento.

Você concorda com a conclusão tirada por este produtor? Caso não concorde, proponha uma hipótese para explicar o resultado obtido. Como você poderia testar sua hipótese experimentalmente?

8. O biólogo francês Cuenot, no início do século XX, cruzou camundongos selvagens de cor cinza com camundongos brancos (albinos). Na primeira geração todos os indivíduos tinham cor cinza. O cruzamento desses últimos indivíduos entre si produziu uma geração  $F_2$  constituída por 198 camundongos cinzas e 72 brancos.

Proponha uma hipótese para explicar esses resultados. Com base na sua hipótese, faça um diagrama do cruzamento e compare os resultados observados com os esperados de acordo com o diagrama.

9. Um dos diferentes tipos de albinismo que ocorrem na espécie humana é determinado por um fator recessivo **a**.

- a. Do casamento entre uma mulher portadora do fator para albinismo (**Aa**) e um homem albino, qual a proporção esperada de filhos albinos?
- b. Do casamento entre dois portadores (**Aa**), qual a proporção esperada de filhos albinos?

10. Em algumas variedades de gado bovino, a ausência de chifres é condicionada por um fator dominante (**C**). Um touro sem chifres foi cruzado com três vacas. No cruzamento com a vaca I, portadora de chifres, foi produzido um bezerro sem chifres. No cruzamento com a vaca II, portadora de chifres, foi produzido um bezerro com chifres. No cruzamento com a vaca III, sem chifres, foi produzido um bezerro com chifres.

- a. Proponha uma hipótese para explicar esses resultados.
- b. Com base na sua hipótese faça um diagrama do cruzamento e compare os resultados observados com os esperados de acordo com o diagrama.





## O trabalho de Mendel: desvendando a Segunda Lei

AULA

5

### objetivos

Ao final desta aula, você deverá ser capaz de:

- Compreender o modelo proposto por Mendel para explicar os resultados obtidos nos cruzamentos envolvendo duas características (cruzamento diíbrido).
- Enunciar a Segunda Lei de Mendel, lei da segregação ou associação independente.

### Pré-requisitos

Você precisará rever os conceitos da teoria das probabilidades: regras da adição e multiplicação apresentados nas aulas de Bioestatística. E a Primeira Lei de Mendel.

Na aula passada, vimos como Mendel explicou o padrão de transmissão da herança em ervilha considerando algumas das características da espécie *Pisum sativum* isoladamente.

Mendel postulou que as características hereditárias são determinadas por fatores que ocorrem em pares. Nas características analisadas por Mendel, em cada par de fatores, um membro do par é dominante e o outro, recessivo. Os fatores membros de cada par se separam (segregam) na formação dos gametas, sendo que cada gameta recebe apenas um fator de cada par. A combinação ao acaso dos gametas durante a fecundação produz, então, três tipos de descendentes: 1/4 com os dois fatores dominantes (homozigoto dominante); 2/4 com um fator dominante e um recessivo (heterozigoto) e 1/4 com os dois fatores recessivos (homozigoto recessivo). Uma vez que os homozigotos dominantes e os heterozigotos são indistinguíveis entre si, a proporção fenotípica esperada pelo modelo é de 3 indivíduos com fenótipo dominante para 1 indivíduo com fenótipo recessivo.







Chamamos de cruzamentos monoíbridos aqueles em que apenas uma das características contrastantes entre as duas linhagens parentais é analisada. Nos cruzamentos díbridos, a análise inclui duas características contrastantes entre as linhagens parentais.

## ANALISANDO DUAS CARACTERÍSTICAS EM CONJUNTO – CRUZAMENTOS DÍBRIDOS

E se analisássemos duas ou mais características simultaneamente, como seria o padrão de transmissão das características de uma em relação à outra? Seriam estas características herdadas segundo um padrão definido?

Mendel deve ter feito uma pergunta semelhante a esta quando resolveu considerar em suas análises duas características ao mesmo tempo. Para facilitar o entendimento, vamos tomar como exemplo o cruzamento entre duas linhagens puras que apresentavam os caracteres cor e textura das sementes contrastantes. Ou seja, uma das linhagens parentais possuía semente amarela-lisa e a outra, verde-rugosa. A F1 deste cruzamento apresentou todas as sementes amarelas-lisas, ou seja, apresentou o estado de caráter dominante para as duas características em questão. A autofecundação das plantas da F1 forneceram na F2 os seguintes tipos de sementes:

Fenótipo		Número de sementes	Proporções observadas
	Amarelo-liso	315	9,8
	Verde-liso	108	3,4
	Amarelo-rugoso	101	3,2
	Verde-rugoso	32	1

O resultado é a proporção de  $9,8(315/32) : 3,4(108/32) : 3,2(101/32) : 1(32/32)$ . Estas proporções representam os dados reais obtidos nessa amostra com um total de 556 plantas, mas Mendel propôs que as proporções teóricas deveriam ser 9:3:3:1. Você já deve ter visto no curso de Bioestatística que, quando trabalhamos com amostras, podemos obter desvios dos valores teóricos esperados. Retomaremos isso em aulas futuras. Por enquanto, vamos tentar entender por que Mendel considerou que a proporção teórica da F2 deveria ser 9:3:3:1. Ou, em outras palavras, que 9/16 da F2 apresentam ambos estados dominantes, 3/16 apresentam um estado dominante e o outro recessivo, 3/16 apresentam o outro dominante e o primeiro recessivo e 1/16 mostra ambos recessivos.

Em primeiro lugar, porque valores próximos a estas proporções foram obtidos para todos os experimentos quando ele considerava duas características simultaneamente. Esta regularidade indicava que deveria haver algum princípio fundamental responsável por ela. Segundo, porque ele foi capaz de prever que estas proporções seriam obtidas a partir das proporções 3:1 dos cruzamentos monoíbridos. Você quer saber como? Vamos descobrir...

A partir do cruzamento diíbrido que tomamos como exemplo (ervilha com semente amarela-lisa x ervilha com semente verde-rugosa), procure analisar as proporções da F2 considerando uma característica por vez. Para cor da semente vamos verificar que 416 são amarelas e 140 são verdes. O que dá uma proporção de 2,9 : 1, um pequeno desvio da proporção teórica 3:1. Calcule agora a proporção da F2 para a outra característica, textura da semente.

O que você observou? Isto mesmo, a proporção 3:1 também está mantida.

Então a proporção 9:3:3:1 deve ser uma combinação das proporções 3:1 de cada uma das características. Mendel, que era físico e sabia bem matemática, logo percebeu que poderia aplicar as leis da probabilidade para explicar seus resultados.

Vamos tentar resolver esta questão? Primeiro vamos analisar as características separadamente. Com seus conhecimentos de probabilidades (se necessário, reveja as regras de multiplicação e adição de probabilidades no curso de Bioestatística), responda sobre a F2 do cruzamento do exemplo acima:

1. Com que frequência deverão aparecer indivíduos com a característica dominante amarela?  
 $416/140 \Rightarrow$  proporção 3 amarelas : 1 verde  $\Rightarrow$  frequência de  $\frac{3}{4}$  da amostra é de amarelas.
2. Com que frequência deverão aparecer indivíduos com a característica recessiva verde?
3. Com que frequência deverão aparecer indivíduos com a característica dominante lisa?
4. Com que frequência deverão aparecer indivíduos com a característica recessiva rugosa?

Até aqui você não deve ter dúvidas. As respostas seriam, respectivamente,  $\frac{3}{4}$ ;  $\frac{1}{4}$ ;  $\frac{3}{4}$  e  $\frac{1}{4}$ . Agora vamos considerar as duas características simultaneamente e, como Mendel logo percebeu, vamos considerar que a transmissão da característica cor da semente seja um evento independente da transmissão da característica textura da semente.



Qual a probabilidade de obtermos duas vezes cara no lançamento de duas moedas?

Os lançamentos de duas moedas simultaneamente constituem-se em eventos independentes. A probabilidade de dois ou mais eventos independentes ocorrerem juntos é o produto das probabilidades com que ocorrem separadamente. Assim, a probabilidade de obter-se duas vezes a face cara em dois lançamentos é igual a  $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}$ , ou  $\frac{1}{4}$ . Ou seja, esperamos obter duas caras uma vez a cada quatro em que lançarmos duas moedas simultaneamente.

5. Com que frequência deverão aparecer indivíduos com as características dominantes cor amarela e textura lisa?

A resposta será o produto das probabilidades independentes.

Sendo a probabilidade de ser amarela =  $P(\text{amarela}) = 3/4$  e a probabilidade de ser lisa =  $P(\text{lisa}) = 3/4$ , a probabilidade de ser amarela e lisa =  $P(\text{amarela e lisa})$  será:

$$P(\text{amarela e lisa}) = P(\text{amarela}) \times P(\text{lisa}) = 3/4 \times 3/4 = 9/16.$$

Ops!!! Este número não nos é estranho. Então, se a transmissão da característica cor da semente for um evento independente da transmissão da característica textura da semente, em uma amostra da F2 eu esperaria que para cada dezesseis plantas nove apresentassem sementes amarelas e lisas.

Responda você as outras questões.

6. Com que frequência deverão aparecer indivíduos com a característica dominante cor amarela e a recessiva textura rugosa?
7. Com que frequência deverão aparecer indivíduos com a característica recessiva cor verde e a dominante textura lisa?
8. Com que frequência deverão aparecer indivíduos com as características recessivas cor verde e textura rugosa?

Você matou a charada!!! Se a transmissão das duas características forem eventos independentes, a partir do produto das probabilidades de cada uma delas poderemos explicar as proporções fenotípicas 9:3:3:1 da F2.

Ao considerar, a partir dos cruzamentos que realizou, duas das sete características simultaneamente, Mendel obteve resultados semelhantes ao descrito acima para a cor e a forma das sementes. Embora as proporções obtidas experimentalmente pudessem diferir um pouco da proporção 9:3:3:1, Mendel considerou que isto seria o resultado de desvios aleatórios do esperado teórico e que deveria haver um princípio fundamental responsável pelo padrão observado.

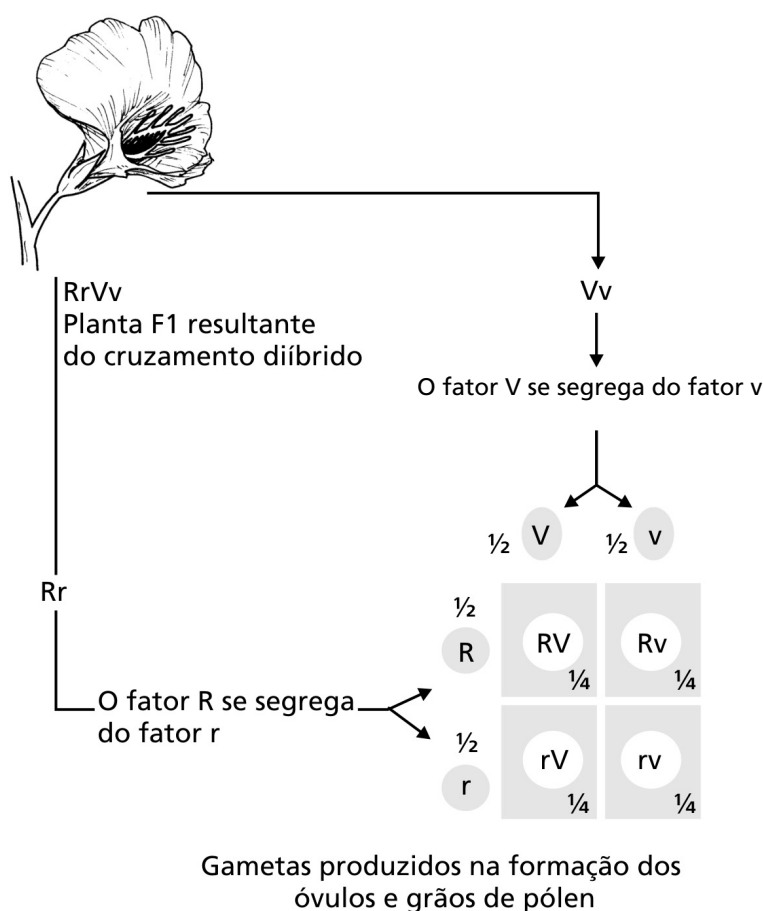
## A HIPÓTESE DE MENDEL PARA O CRUZAMENTO DIÍBRIDO

Para explicar seus resultados, Mendel propôs que *os fatores para duas ou mais características deveriam segregar-se independentemente na formação dos gametas das plantas híbridas — lei da segregação independente (conhecida também como Segunda Lei de Mendel ou lei da associação independente).*

Isto é, cada gameta deveria receber apenas um fator para cada característica: V ou v, para os fatores que condicionam a cor da semente amarela ou verde, e R ou r, para os fatores que condicionam sua textura lisa ou rugosa. Os fatores para duas características se combinariam ao acaso na formação dos gametas (ASSOCIAÇÃO INDEPENDENTE DOS FATORES). Na planta diíbrida (F1) do nosso exemplo, um gameta que tivesse recebido o fator dominante para uma das características (V) poderia receber tanto o fator dominante (R) quanto o recessivo (r) da outra; da mesma maneira, um gameta que tivesse recebido o fator recessivo (v) poderia receber tanto o fator dominante (R) quanto o recessivo (r). Uma planta diíbrida formaria, portanto, quatro tipos de gametas: VR, Vr, vR, vr (Figura 5.1).

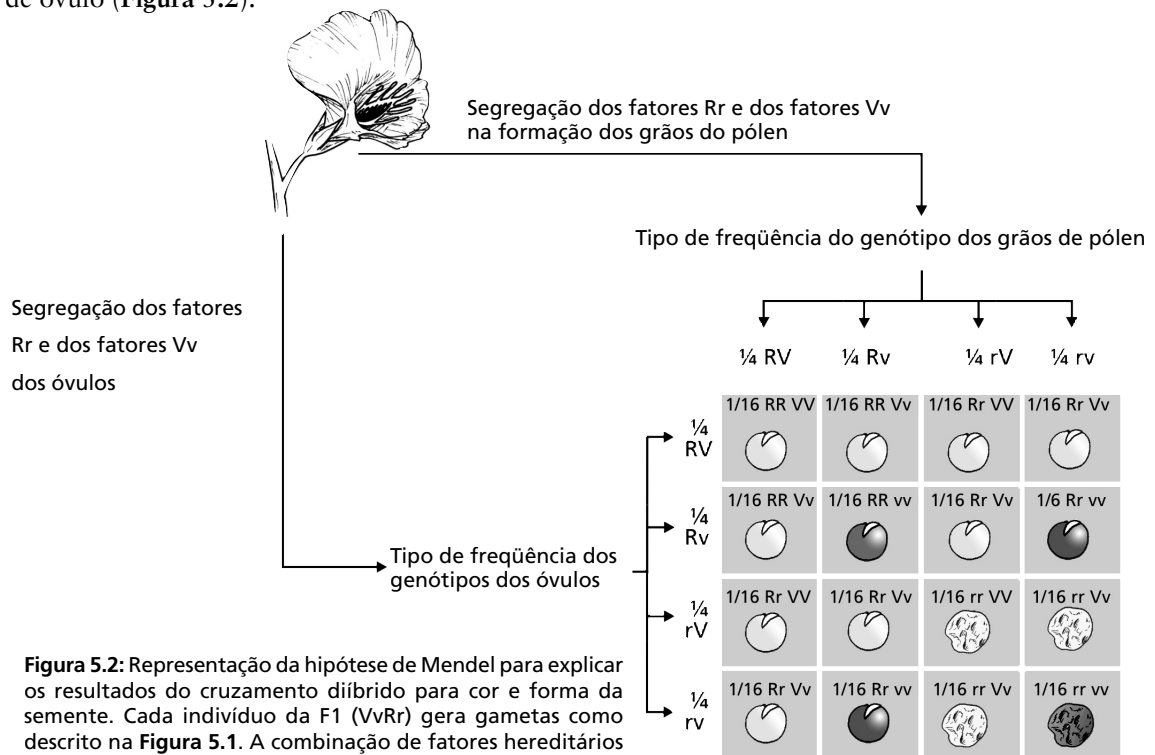
### ASSOCIAÇÃO INDEPENDENTE DOS FATORES

Nas plantas da F1 de um cruzamento diíbrido para cor e forma da semente, a segregação independente dos fatores de cada uma das características produz quatro tipos de gametas em proporções iguais.



**Figura 5.1:** Associação independente dos fatores na formação dos gametas de um indivíduo diíbrido.

Durante a fecundação, os gametas se uniriam ao acaso, ou seja, cada tipo de pólen teria igual probabilidade de se unir a qualquer tipo de óvulo (Figura 5.2).



**Figura 5.2:** Representação da hipótese de Mendel para explicar os resultados do cruzamento diíbrido para cor e forma da semente. Cada indivíduo da F1 ( $VvRr$ ) gera gametas como descrito na Figura 5.1. A combinação de fatores hereditários na F2 será determinada pela combinação aleatória dos quatro gametas produzidos em igual frequência. Conhecendo-se essas combinações e sabendo-se que fatores são os dominantes para cada característica, as proporções fenotípicas podem ser determinadas.

Mas note uma coisa muito importante. Para que as classes fenotípicas observadas na F2 estivessem da proporção de 9:3:3:1, há algumas outras condições que deveriam ser satisfeitas. A partir do esquema do cruzamento diíbrido da Figura 5.2, procure identificar estas condições. Viu? Então, vamos listá-las:

1. Os quatro tipos de gametas formados pela planta diíbrida deveriam aparecer em igual frequência, ou seja, 25% (ou  $\frac{1}{4}$ ) cada um.
2. Para cada uma das características analisadas, deve haver dominância completa de um dos fatores sobre o outro.
3. Os fatores que determinam uma das características não devem influenciar na determinação da outra característica.

Se qualquer uma das condições listadas não for satisfeita, as proporções fenotípicas na F2 serão diferentes.

Vamos analisar a condição de que cada tipo de gameta seja formado com igual frequência, isto é,  $1/4 RV$ ;  $1/4 Rv$ ;  $1/4 rV$ ;  $1/4 rv$ .

Na **Figura 5.2** observe a frequência de cada gameta e das classes resultantes do cruzamento ao acaso entre eles. Por exemplo,  $1/4$  dos óvulos seriam  $RV$  e  $1/4$  dos grãos de pólen seriam  $rV$ . Logo, em  $1/4 \times 1/4$ , ou  $1/16$ , das vezes um grão de pólen  $rV$  fecundaria um óvulo  $RV$  formando uma planta que possuiria os fatores  $Rr$  para a forma da semente e  $VV$  para a cor da semente e teria o fenótipo sementes amarelas-lisas. Note que 9 em 16 combinações de grãos de pólen e óvulos produziriam sementes amarelas-lisas na F2. O mesmo raciocínio pode ser feito para as outras classes fenotípicas.

Resumindo, a condição de que os gametas sejam formados nas mesmas frequências ( $1/4$  de cada tipo) é fundamental para explicar os resultados observados na F2 dos cruzamentos diíbridos. Se violarmos esta ou qualquer das outras condições citadas, veremos que a proporção fenotípica na F2 não será mais de 9:3:3:1.




### O TESTE DA HIPÓTESE DE MENDEL PARA O MODELO DE CRUZAMENTO DIÍBRIDO

Após propor um modelo para explicar os resultados obtidos nos cruzamentos diíbridos, Mendel era capaz de fazer previsões e testá-las. É preciso que esteja claro que o único dado disponível para Mendel eram os fenótipos das plantas e suas frequências nas gerações. Tudo mais faz parte do modelo criado por ele para explicar estes resultados.

Revendo a **Figura 5.2**, é possível identificar que, segundo a hipótese de Mendel, as sementes lisas e verdes da F2 deveriam ser de dois tipos, sendo que,  $1/3$  delas seria do tipo  $vvRR$  e  $2/3$  seriam do tipo  $vvRr$ . A partir daí, Mendel pôde testar sua hipótese, pois ele podia prever que, se sua hipótese estivesse correta, ao deixar as plantas com sementes lisas e verdes da F2 se autofecundarem,  $1/3$  delas deveria apresentar descendência com 100% das sementes lisas e verdes e  $2/3$  delas deveriam apresentar descendência com  $3/4$  das sementes lisas verdes e  $1/4$  das sementes rugosas verdes. Mendel fez previsões semelhantes para todos os fenótipos obtidos na F2 e testou-as, obtendo os resultados esperados por sua hipótese.



Tabela 5.1: Teste da hipótese de Mendel para o cruzamento diíbrido.

Tipos de plantas com sementes verde-lisas da F2, segundo a hipótese de Mendel	Resultado esperado para a autofecundação das plantas verde-lisas da F2, segundo a hipótese de Mendel	Resultado esperado após a autofecundação de 102 plantas da F2	Resultado obtido após a autofecundação de 102 plantas da F2
1/3 vvRR	100% vvRR } 100% verde-lisa 	1/3 de 102 = 34 plantas com toda descendência verde-lisa	35 plantas apresentaram F3 com toda descendência verde-lisa
2/3 vvRr	1/4 vvRR } 75% verde-lisa 2/4 vvRr }  1/4 vvrr } 25% verde-rugosa 	2/3 de 102 = 68 plantas com descendência de 3 verde-lisa: 1 verde-rugosa	67 plantas apresentaram descendência com, aproximadamente, 3 sementes verde-lisas: 1 verde-rugosa.

Um objetivo de todas as hipóteses e teorias em ciência é o seu poder de previsão. As hipóteses mendelianas permitiram a formulação de um modelo tão específico que, a partir dele, deduções podiam ser feitas e testadas por meio de observações e experimentos. Em 1865, nenhum campo da Biologia Experimental tinha atingido equivalente nível de desenvolvimento. Os experimentos de Mendel com cruzamentos de variedades de ervilhas e sua notável análise dos resultados levaram a importantes conclusões, inicialmente válidas só para ervilhas e posteriormente demonstradas como princípios universais da Genética.

### INFORMAÇÃO PARA PRÓXIMA AULA

Na próxima aula veremos como surgiram as primeiras idéias de que os fatores da hereditariedade estariam localizados nos cromossomos.

## RESUMO

Através de estudos desenvolvidos em ervilhas (*Pisum sativum*), Mendel reconheceu que a transmissão da herança seguia regras definidas e propôs um modelo explicativo para estas regras. O passar do tempo mostrou que as conclusões tiradas por Mendel para ervilhas eram gerais e aplicáveis a outras espécies. Os fundamentos do modelo proposto são:

1. A hereditariedade é condicionada por fatores transmitidos, por meio dos gametas, de geração a geração. Para cada característica pode haver fatores diversos, responsáveis por determinar seus diferentes estados.
2. Os fatores condicionantes dos estados contrastantes de uma mesma característica podem apresentar uma relação de dominância-recessividade entre si, e apenas um deles (dominante) se manifesta nos híbridos.
3. Quando duas variedades de plantas são cruzadas entre si, não há mistura dos fatores da hereditariedade que determinam os estados contrastantes de suas características. O híbrido resultante desses cruzamentos é idêntico, em aparência, ao parental dominante puro.
4. Os dois tipos de fatores hereditários presentes no híbrido ( $A$  e  $a$ ) separam-se na formação dos gametas e combinam-se aleatoriamente na fertilização, resultando na proporção fenotípica 3:1. Essa proporção só pode ocorrer se cada gameta receber um tipo de fator de hereditariedade,  $A$  ou  $a$ .
5. Cada par de fatores em uma planta diíbrida, como  $AaBb$ , se comporta de maneira independente em relação ao outro par. Assim, os membros do par  $Aa$  segregam-se independentemente dos membros do par  $Bb$ , produzindo quatro tipos de gametas em frequências iguais:  $1/4 AB$ ,  $1/4 Ab$ ,  $1/4 aB$ ,  $1/4 ab$ . Os gametas assim formados combinam-se aleatoriamente na fertilização, resultando em quatro tipos de descendentes na proporção 9:3:3:1.

## EXERCÍCIOS

Utilize as alternativas abaixo para responder às questões 1 e 2.

- (a) associação
- (b) dominância
- (c) segregação independente
- (d) segregação

1. A pureza dos gametas é resultado da ( ) dos fatores de cada par na formação dos gametas.
2. Os quatro tipos de gametas que um diíbrido forma é consequência da ( ) dos fatores dos dois pares.
3. Como pode ser derivada a proporção 9:3:3:1, típica de um cruzamento diíbrido, a partir da proporção 3:1, típica de um cruzamento monoíbrido?
4. Responda às seguintes questões:
  - a. Quais das condições necessárias para que o modelo mendeliano fosse válido podiam ser consideradas fatos?
  - b. Qual é a diferença básica entre a 1ª e a 2ª Leis de Mendel?
5. Com base nas hipóteses e observações de Mendel, esquematize os resultados esperados nos seguintes cruzamentos em ervilhas:
  - a. linhagem pura de ervilha alta e vagem inflada × linhagem pura de ervilha anã e vagem deprimida.
  - b. F1 do cruzamento (a) entre si.
  - c. F1 do cruzamento (a) × linhagem de ervilha anã e vagem deprimida original.
6. Admitindo-se a segregação independente, quantos tipos de gameta cada indivíduo abaixo produz?

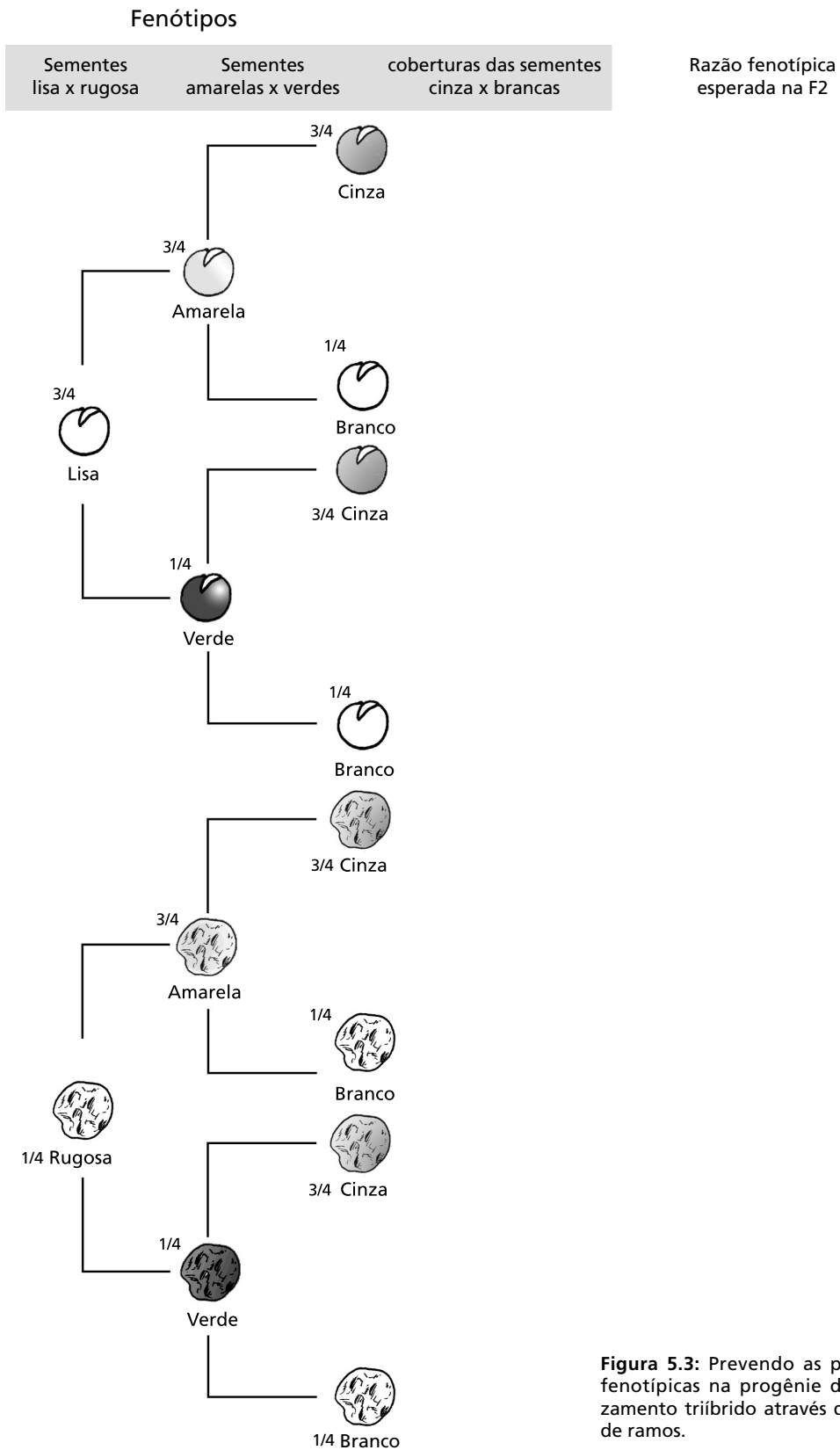
- I AaBbCCdd
- II AaBbCc
- III AabbCcDDEe

Utilize as alternativas abaixo para completar as frases de 7 a 11.

- (a) 1:1
- (b) 1:2:1
- (c) 3:1
- (d) 1:1:1:1
- (e) 9:3:3:1

7. Nos cruzamentos envolvendo apenas um par de caracteres contrastantes, Mendel obteve na geração F2 indivíduos com características dominante e recessiva, na proporção de ( ).
8. Quando Mendel seguiu a herança de duas características, isto é, em cruzamentos diíbridos, encontrou na geração F2 indivíduos com ambos os estados dominantes para as duas características analisadas, com um dominante e o outro recessivo, com o primeiro recessivo e o outro dominante e com ambos recessivos, respectivamente, na proporção de ( ).
9. A proporção de ( ) na geração F2 corresponderia, segundo o modelo do monoibridismo, aos genótipos dos indivíduos dominantes puros, híbridos e recessivos, respectivamente.
10. Um organismo heretorozigótico quanto a um par de fatores formará gametas na proporção de ( ).
11. Um organismo duplo-heterozigótico quanto a dois pares de fatores com segregação independente formará gametas na proporção de ( ).
12. No cruzamento entre uma linhagem pura de semente amarela, lisa e envoltório cinza com outra de semente verde-rugosa e envoltório branco, Mendel obteve na F1 todas as sementes amarelas lisas e com envoltório cinza.
- De acordo com as leis da segregação e da associação independente, quantos tipos de gametas devem ser produzidos pelas plantas triíbridas da F1?
  - Quantas combinações de gametas poderão ser produzidas a partir da autofecundação das plantas F1?
  - A Figura 5.3 apresenta o “método de ramos”. Este método pode ser utilizado para calcular as frequências esperadas de cada uma das classes fenotípicas da F2. Complete a Figura 5.3, estimando as proporções fenotípicas esperadas na F2 do cruzamento triíbrido.

Razões fenotípicas determinadas por cada par de fatores



**Figura 5.3:** Prevendo as proporções fenotípicas na progênie de um cruzamento triíbrido através do método de ramos.

**HIPÓTESE NULA ( $H_0$ )**

É uma hipótese estatística a ser testada, podendo ser rejeitada ou não de acordo com a probabilidade de que os desvios matemáticos entre os resultados observados no experimento e os resultados esperados por essa hipótese se devam ao acaso.

É chamada hipótese nula, por se tratar de uma afirmativa a respeito da ausência de diferenças (diferença nula). Assim, se ao final do teste não pudermos rejeitar a hipótese nula, teremos um caso em que os dados observados estão de acordo com o esperado por essa hipótese, ou seja, a probabilidade de que os desvios tenham ocorrido ao acaso é alta (geralmente maior do que 5%), ao passo que, se rejeitarmos a hipótese nula, teremos um caso em que os dados observados não estão de acordo com o esperado por esta hipótese, isto é, a probabilidade de que os desvios tenham ocorrido ao acaso é significativamente pequena (geralmente menor do que 5%). Nesse caso, portanto, deve haver uma causa que explique os desvios encontrados, e uma nova hipótese deve ser formulada, a **hipótese alternativa ( $H_A$ )**.

**APÊNDICE****TESTE DE HIPÓTESE: A DISTRIBUIÇÃO DO QUI-QUADRADO**

Em cruzamentos experimentais, freqüentemente observamos proporções fenotípicas que apresentam desvios dos valores esperados de acordo com a nossa hipótese. Estatisticamente, podemos testar se esses desvios são ou não significativos. Ou seja, podemos testar se os resultados observados em um experimento estão de acordo com uma determinada hipótese.

No caso da análise de freqüências, o teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) é um dos mais utilizados. Nosso objetivo neste apêndice é mostrar, da forma mais direta possível, a aplicação desse teste em experimentos genéticos. Abordagens mais rigorosas podem ser obtidas no material didático que você recebeu no curso de Elementos de Matemática e Estatística, ou em livros especializados como o *Curso Prático de Bioestatística*; veja as referências bibliográficas.

O teste compara uma distribuição de freqüências observada com uma distribuição de freqüências teóricas. De que maneira? Quando calculamos o valor do  $\chi^2$ , os desvios ocorridos em relação aos valores previstos são convertidos na probabilidade de se obter um desvio dessa magnitude ou maior ao acaso, levando em conta o tamanho da amostra e o número de classes (os graus de liberdade). Ficou complicado? Vamos analisar o objetivo desse teste durante sua aplicação.

Acompanhe a **Tabela 5.2**, onde estão apresentados os resultados de dois cruzamentos. O primeiro cruzamento (I) foi realizado entre uma variedade de ervilha com sementes amarelas e lisas, duplo-heterozigótica  $RrVv$ , e uma variedade com sementes verdes e rugosas, duplo-homozigótica recessiva  $rrvv$ . O número de indivíduos observado em cada uma das classes fenotípicas na prole desse cruzamento está na primeira coluna. As colunas dois e três apresentam, respectivamente, a proporção e o número de indivíduos esperado, caso os genes que condicionam as duas características segreguem independentemente.

O segundo cruzamento (II) foi realizado entre uma variedade de ervilha-de-cheiro, duplo-heterozigótica para as características cor da flor e forma do pólen e uma variedade duplo-homozigótica recessiva, apresentando cor da flor vermelha e forma do pólen redondo. A segregação independente também foi usada como hipótese nula para o cálculo das proporções esperadas nesse cruzamento.

	Classes fenotípicas	Observado (O)	Proporção esperada	Esperado (E)	$(O - E)^2$	$(O - E)^2 / E$
I	amarela-lisa	252	1/4	252	$(252-252)^2$	$0/250 = 0,000$
	verde-rugosa	248	1/4	252	$(248-252)^2$	$16/250 = 0,064$
	amarela-rugosa	250	1/4	252	$(250-252)^2$	$4/250 = 0,016$
	verde-lisa	258	1/4	252	$(258-252)^2$	$36/250 = 0,144$
	TOTAL ( $\Sigma$ )	1008	1	1008	–	$\chi^2 = 0,224$
II	púrpura-longo	567	1/4	225	$(567-225)^2$	$116964/225 = 519,84$
	púrpura-redondo	46	1/4	225	$(46-225)^2$	$32041/225 = 142,40$
	vermelha-longo	48	1/4	225	$(48-225)^2$	$31329/225 = 139,24$
	vermelha-redondo	142	1/4	225	$(142-225)^2$	$6889/225 = 30,62$
	TOTAL ( $\Sigma$ )	900	1	900	–	$\chi^2 = 832,100$

**Tabela 5.2:** Valor do qui-quadrado ( $\chi^2$ ), calculado para (I) o resultado de um cruzamento entre variedades de ervilha que diferem quanto à cor e quanto à forma das sementes; e (II) resultado de um cruzamento entre variedades de ervilha de cheiro que diferem quanto à cor das flores e quanto ao tamanho do pólen. **Observado (O)** é o número de indivíduos observados para cada classe fenotípica, **Proporção esperada** é calculada pela hipótese nula a ser testada (lei da segregação independente), **Esperado (E)** é o número de indivíduos esperado pela hipótese nula (no mesmo total do número de indivíduos observados).

Observe que o número de indivíduos esperado é calculado em relação ao total de indivíduos observados. Basta que você multiplique o total de indivíduos, observados pela proporção esperada em cada classe fenotípica. No primeiro cruzamento, por exemplo, o total observado é 1008 indivíduos e a proporção esperada em cada classe fenotípica é 1/4. Logo, o número de indivíduos esperado (E) em cada classe fenotípica é:  $1008 \times 1/4 = 252$ .

O valor do  $\chi^2$  é obtido através da soma dos quadrados dos desvios entre o número de indivíduos observado (O) e o número esperado (E) pela hipótese a ser testada (a **HIPÓTESE NULA**), divididos pelo número esperado:

$$\chi^2 = \Sigma [(O - E)^2 / E]$$

Atenção: o teste do  $\chi^2$  deve ser feito sempre com valores absolutos, nunca com proporções. O uso de proporções elimina uma informação fundamental para o teste estatístico, que é o tamanho da amostra.

Com os valores do  $\chi^2$  calculados para os resultados de cada cruzamento ( $\chi^2_{\text{calculado}}$ ), podemos testar se cada resultado está de acordo com a lei da segregação independente (nossa hipótese nula –  $H_0$ ), através da comparação desses valores com o valor crítico de  $\chi^2$  ( $\chi^2_{\text{crítico}}$ ). O  $\chi^2_{\text{crítico}}$  determina a partir de que valor a probabilidade de os desvios ocorrerem ao acaso ( $P$ ) é menor do que o NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA ( $\alpha$ ) do teste, ou seja, a partir de que valor podemos dizer que a diferença entre o observado e o esperado é grande demais para ser unicamente devida ao acaso. Na prática, existem dois resultados possíveis (geralmente utilizamos  $\alpha = 0,05$ ):

1.  $\chi^2_{\text{calculado}} \leq \chi^2_{\text{crítico}}$ , ou seja, se a probabilidade de os desvios terem ocorrido ao acaso for  $\geq$  do que 5%, a hipótese nula não pode ser rejeitada;

2.  $\chi^2_{\text{calculado}} > \chi^2_{\text{crítico}}$ , ou seja, se a probabilidade de os desvios terem ocorrido ao acaso for  $<$  do que 5%, a hipótese nula deve ser rejeitada, pois os desvios são considerados significativos.

Mas, para chegarmos ao valor do  $\chi^2_{\text{crítico}}$ , precisamos calcular os graus de liberdade ( $gl$ ) do experimento. Os graus de liberdade são obtidos quando subtraímos uma unidade (1) do número de classes ( $k$ ) utilizadas no experimento, em nosso caso, o número de classes fenotípicas. Logo, para quatro classes fenotípicas o grau de liberdade ( $gl = k - 1$ ) será igual a 3 ( $gl = 4 - 1$ ). Agora só falta encontrar o valor do  $\chi^2_{\text{crítico}}$  na tabela de distribuição dos valores críticos de  $\chi^2$ , para  $gl = 3$  e  $\alpha = 0,05$  (Tabela 5.3).

#### NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA

Quando testamos uma hipótese, estamos dispostos a correr o risco de rejeitá-la quando ela é verdadeira (erro Tipo I) com uma probabilidade máxima ( $P$ ), que chamamos de nível de significância ( $\alpha$ ). Por exemplo, ao nível de significância de 0,05, temos 5% de chance de errar quando dizemos que um desvio é significativo. Em outras palavras, temos uma confiança de 95% de que a decisão de rejeitar a hipótese nula esteja correta. Normalmente escolhemos o nível de significância de 0,05 para a maioria dos problemas biológicos, embora outros valores possam ser utilizados.



DISTRIBUIÇÃO DO $\chi^2$									
$\alpha$ gl	0,90	0,80	0,70	0,50	0,30	0,20	0,10	0,05	0,01
1	0,02	0,06	0,15	0,46	1,07	1,64	2,71	3,84	6,64
2	0,21	0,45	0,71	1,39	2,41	3,22	4,60	5,99	9,21
3	0,58	1,00	1,42	2,37	3,66	4,64	6,25	7,82	11,34
4	1,06	1,65	2,20	3,36	4,88	5,99	7,78	9,49	13,28
5	1,61	2,34	3,00	4,35	6,06	7,29	9,24	11,07	15,09
6	2,20	3,07	3,82	5,35	7,23	8,56	10,64	12,59	16,81
7	2,83	3,82	4,67	6,35	8,38	9,08	12,02	14,07	18,48
8	3,49	4,59	5,53	7,34	9,25	11,03	13,36	15,51	20,09
9	4,17	5,38	6,39	8,34	10,66	12,24	14,68	16,92	21,67
10	4,86	6,18	7,27	9,34	11,78	13,44	15,99	18,31	23,21
DESVIO NÃO-SIGNIFICATIVO								DESVIO SIGNIFICATIVO	

**Tabela 5.3:** Tabela de distribuição dos valores críticos de  $\chi^2$ , de acordo com os graus de liberdade (gl) e o nível de significância ( $\alpha$ ), ou seja, a probabilidade ( $P$ ) de que os desvios sejam ou não significativos. Tabela modificada de Fisher, R.A. e Yates, F. *Statistical tables for biological, agricultural and medical research*. 6 ed. Harlow: Longman, 1974.

No primeiro cruzamento, o cruzamento das ervilhas que diferem quanto à cor e à forma das sementes, o  $\chi^2$  calculado é menor do que o  $\chi^2$  crítico ( $0,22 < 7,82$ ) e, portanto, a probabilidade de que os desvios em relação ao esperado pela  $H_0$  estejam ocorrendo ao acaso é maior do que 5%. Assim, não podemos rejeitar a  $H_0$ , o que nos leva a concluir que os resultados obtidos nesse cruzamento estão de acordo com os resultados esperados pela 2ª Lei de Mendel.

Quanto ao resultado do segundo cruzamento, envolvendo variedades de ervilha-de-cheiro que difere quanto à cor da flor e ao tamanho do pólen, o  $\chi^2$  calculado é maior do que o  $\chi^2$  crítico ( $832,100 > 7,82$ ). Neste caso, portanto, a probabilidade de que os desvios em relação ao esperado pela  $H_0$  estejam ocorrendo ao acaso é menor do que 5%. Por esse motivo, devemos rejeitar a  $H_0$ , considerando que o resultado observado nesse cruzamento não está de acordo com o esperado pela 2ª Lei de Mendel. Uma hipótese alternativa ( $H_A$ ) deve, então, ser sugerida; por exemplo, os genes envolvidos na determinação da cor da flor e do tamanho do pólen nas ervilhas-de-cheiro podem estar localizados no mesmo cromossomo e, portanto, não segregam de maneira independente quando os gametas são formados. A partir da Aula 13 você saberá mais sobre genes ligados, e compreenderá melhor este desvio à 2ª Lei de Mendel.



#### Limitação do teste do qui-quadrado

Esse teste não pode ser aplicado em experimentos nos quais a frequência esperada de qualquer classe fenotípica seja menor que 5.



## A teoria cromossômica da herança e a descoberta dos cromossomos sexuais

AULA

6

### objetivos

Ao final desta aula, você deverá ser capaz de:

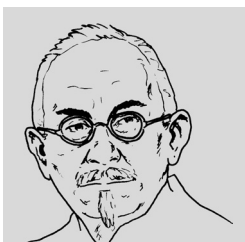
- Compreender que a construção da teoria cromossômica da herança foi fruto do acúmulo de evidências fornecidas por diversos pesquisadores nas primeiras décadas do século XX.
- Descrever como foi descoberto o cromossomo sexual.
- Descrever como se dá a determinação do sexo em diversos sistemas.
- Descrever como foi descoberta a herança ligada ao sexo.
- Explicar a herança ligada ao sexo com base na teoria cromossômica da herança.

## INTRODUÇÃO



**WILLIAM BATESON  
(1861-1926)**

Bateson foi um dos primeiros a aceitar as leis mendelianas que foram redescobertas em 1900. Ele popularizou a genética mendeliana na Inglaterra, descobriu a ligação gênica e introduziu o termo Genética.



**WILHELM  
LUDVIG  
JOHANNSEN  
(1857-1927)**

Geneticista dinamarquês que, junto com Bateson, foi um dos principais arquitetos da Genética moderna. Introduziu os termos gene, genótipo e fenótipo.

Após a redescoberta do trabalho de Mendel em 1900, muitos cientistas se dedicaram a testar as leis da transmissão da herança em diversos organismos. Em parte, a beleza da análise de Mendel estava no fato de não ser necessário saber a natureza física dos fatores hereditários (FH), ou como eles controlam o fenótipo, para analisar os resultados dos cruzamentos ou fazer previsões. Entretanto, algumas perguntas não deixavam de ser feitas: o que são os fatores hereditários? Onde estão localizados?

A Genética deu um grande passo com a descoberta de que os fatores hereditários, hoje conhecidos como genes, são parte de estruturas celulares específicas, os cromossomos. Conceito que ficou conhecido como a **teoria cromossômica da herança (TCH)**.

### O batismo da Genética e a origem de alguns de seus termos

**WILLIAM BATESON** foi quem propôs, em 1906, o termo **Genética** para a nova ciência que estava nascendo e ainda não tinha um nome. Por volta de 1897, Bateson começou a desenvolver experimentos de hibridação com aves domésticas e borboletas e ao ler os trabalhos de Mendel reconheceu a importância das leis propostas. Em 1902, Bateson traduziu o trabalho de Mendel para o inglês e divulgou fortemente as leis mendelianas na transmissão da herança biológica. Um outro fato interessante é que, embora ao apresentarmos o trabalho de Mendel os termos **zigoto**, **homozigoto** e **heterozigoto** sejam usados, eles só foram propostos mais tarde, também por Bateson, que ainda criou o termo **alelomorfos**, hoje reduzido para **alelos**.

Mas a criação dos termos **gene**, **genótipo** e **fenótipo** é creditada a outro importante cientista, **WILHELM LUDVIG JOHANNSEN**. A partir de estudos com feijões (*Phaseolus vulgaris*), Johannsen observou que indivíduos com a mesma constituição genética poderiam apresentar pesos diferentes devido à influência de fatores ambientais, introduzindo assim o termo **genótipo** para a constituição genética do organismo e **fenótipo** para a característica apresentada pelo organismo que depende da interação de seu genótipo com o ambiente. O termo **gene**, também proposto por Johannsen, veio da abreviação do termo **pangene**, usado por De Vries para nomear as partículas discretas que ele acreditava serem responsáveis pela determinação da herança biológica.

Abaixo está um fragmento extraído do texto original de Johannsen onde ele sugere a criação do termo gene em substituição aos termos: fatores, elementos ou alelomorfos usados anteriormente. Nesta mesma ocasião ele propõe também os termos genótipo, fenótipo:

Therefore I have proposed the words “gene” and “genotype” and some further terms, as “phenotype” and “biotype” to be used in the science of genetics. The “gene” is nothing but a very applicable little word, easily combined with others, and hence it may be useful as an expression for the “unit factors”, “elements” or “allelomorphs” in the gametes, demonstrated by modern Mendelian researches. A “genotype” is the sum total of all the “genes” in a gamete or zygote( . . .) As to the nature of the “genes”, it is as yet of no value to propose any hypothesis; but that the notion of the “gene” covers a reality is evident in Mendelism. The Mendelian workers have the great merit of being prudent in their speculations. In full accordance with this restraint - a quite natural reaction against the morphologico-phantastical speculations of the Weismann school — it may be emphatically recommended to use the adjectival term “genotypical” instead of the noun “genotype”.

Johannsen, 1911



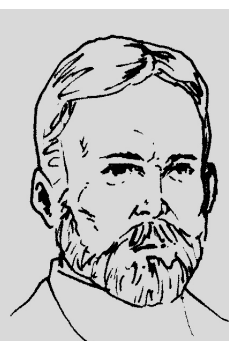
**WALTER  
STANBOROUGH  
SUTTON  
(1877-1916)**

Estudante graduado americano quando propôs a teoria cromossômica da herança.



**THEODOR BOVERI  
(1862-1915)**

Biólogo alemão.



**EDMUND BEECHER  
WILSON  
(1856-1939)**

Um dos mais importantes citologistas do início do século XX.

Atribuímos a **WALTER STANBOROUGH SUTTON** e a **THEODOR BOVERI**, por seus trabalhos publicados no início do século XX, as primeiras idéias que relacionaram os fatores hereditários aos cromossomos. Sutton, através de estudos com gafanhotos, demonstrou que havia um paralelismo entre o comportamento das unidades hereditárias postuladas por Mendel e o comportamento dos cromossomos na meiose e na fertilização. Boveri conseguiu alterar o número de cromossomos em ouriços-do-mar e demonstrou que os cromossomos de uma espécie diferem uns dos outros e que o conjunto completo de cromossomos é necessário para o desenvolvimento normal do organismo.

A origem da TCH baseia-se em relações indiretas, pois Sutton e Boveri nunca viram um FH no cromossomo, mas, em ciência, com freqüência, descobertas de relações causais se baseiam no comportamento paralelo de fenômenos.

Atualmente, embora a idéia de que genes estão nos cromossomos pareça óbvia para nós, na época, esta idéia não estava clara, nem era aceita pela maioria da comunidade científica. Willian Bateson, um dos mais proeminentes geneticistas, não se convenceu das sugestões propostas por Sutton. E mesmo o prof. **EDMUND BEECHER WILSON**, um dos mais importantes citologistas, teve dificuldade de entender o que estava sendo proposto. E Sutton trabalhava no laboratório de Wilson na Columbia University!

Foi necessário que diversas evidências científicas fossem acumuladas para que a idéia proposta por Sutton e Boveri fosse aceita acima de qualquer suspeita e a fusão entre a genética e a citologia se tornasse uma parte essencial da análise genética.

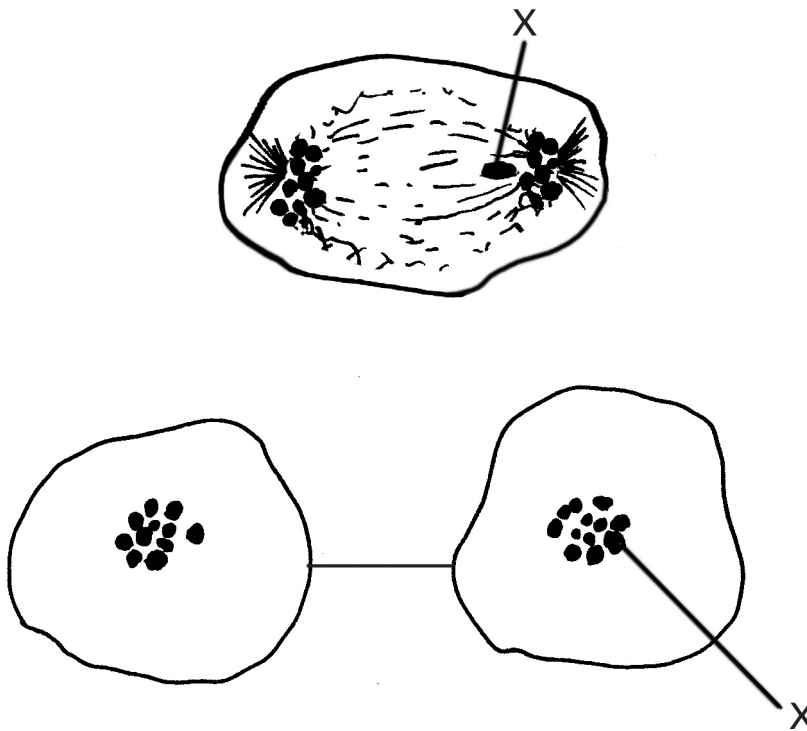
## A DESCOBERTA DOS CROMOSSOMOS SEXUAIS

No final do século XIX e início do século XX, começaram a surgir as primeiras evidências do envolvimento de cromossomos na determinação dos sexos. Estas evidências foram mais um ponto a fortalecer a idéia de que os cromossomos são a base da hereditariedade.

Em 1891, H. Henking publicou suas observações sobre a existência e o comportamento de um cromossomo “acessório” durante a espermatogênese de *Pyrrhocoris sp.*, uma espécie de percevejo. Henking observou que cada célula diplóide nos machos da espécie estudada possuía um total de 23 cromossomos, sendo 11 pares de cromossomos homólogos, além de um cromossomo adicional, ao qual chamou elemento X.

Entretanto, o comportamento desse cromossomo X durante a meiose parecia incomum. No início da meiose, todos os cromossomos estavam duplicados, inclusive o cromossomo X. Até agora, tudo bem.

Mas, como não possuía um cromossomo homólogo, o X não podia se emparelhar e, portanto, apenas uma das duas células-filhas recebia esse cromossomo no final da primeira divisão meiótica.



**Figura 6.1:** Esquema da meiose em macho de *Pyrrhocoris sp.* apresentado por Henking em 1891. a) Espermatócito em telófase da primeira divisão meiótica. Note o comportamento diferenciado do cromossomo X que está se dirigindo para o pólo da direita em atraso em relação aos outros cromossomos. b) e c) Células-filhas resultantes; o cromossomo X está presente em apenas uma delas.

Já na segunda divisão meiótica, quando as cromátides de cada cromossomo duplicado se separavam e migravam para pólos opostos, eram formadas quatro células-filhas das quais duas possuíam 11 cromossomos, enquanto as outras duas possuíam 11 cromossomos mais o X. Assim, esse cromossomo X era encontrado em apenas metade dos espermatozóides desta espécie de percevejo. No entanto, Henking se limitou a descrever o que tinha observado, sem criar hipóteses para explicar o que estava acontecendo.



Fique alerta! Se você ainda não está tão familiarizado com as fases da meiose a ponto de visualizar mentalmente o que foi descrito, procure fazer um esquema que reflita o que Henking observou. Faça o mesmo sempre que o texto parecer confuso. Você pode conferir o seu esquema com os esquemas apresentados nas nossas aulas ou com uma visita ao tutor no seu pólo.

Outro pesquisador de grande importância para a citologia na virada do século XX foi Montgomery. Ele investigou detalhadamente a espermatogênese e a ovogênese de vários insetos hemípteros e interpretou seus resultados sugerindo que os cromossomos eram estruturas celulares permanentes; que existiam em pares de homólogos, sendo que um dos membros do par era herdado do pai e o outro da mãe e que a sinapse consistia no emparelhamento dos homólogos. Como Henking, ele também descreveu os cromossomos “acessórios”, mas não os relacionou com a determinação do sexo.

Foi então que um citologista americano, C. E. McClung (1901), formulou uma hipótese na qual o cromossomo X estaria associado de alguma forma com a determinação do sexo:

Assumindo que há uma diferença qualitativa entre os vários cromossomos do núcleo, segue-se necessariamente que são formados dois tipos diferentes de espermatozóide que, por fertilização do óvulo, produziram dois tipos diferentes de indivíduos. Uma vez que o número de cada um destes tipos de espermatozoides é o mesmo, deveria haver um número aproximadamente igual destes tipos de indivíduos na descendência. Nós sabemos que a única qualidade que separa os membros de uma espécie em dois grupos é o sexo.

Esta hipótese não parece ser bastante lógica? Foi o que muitos cientistas da época também pensaram, e começaram então a testá-la através de estudos com diversas espécies de plantas e animais.

### O TRABALHO DE SUTTON EM *BRACHYSTOLA*

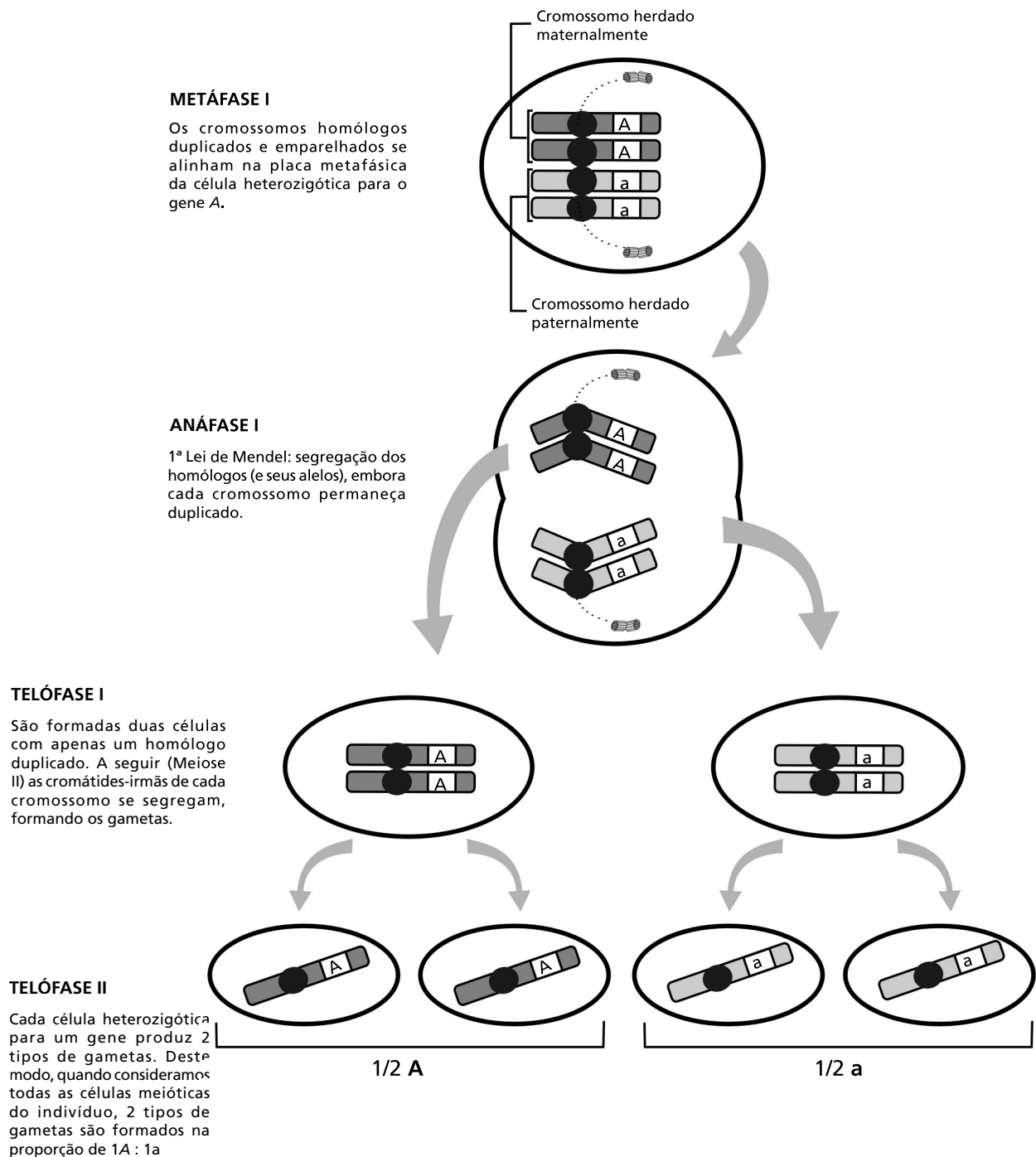
Em 1902, Sutton publicou um artigo em que descreveu seus estudos sobre os cromossomos das células do testículo de gafanhotos do gênero *Brachystola*. Baseado nas observações feitas nesse trabalho e nos trabalhos de Henking, Montgomery e McClung, Sutton, em 1903, publicou *The Chromosomes in Heredity*, em que mostra que existe uma impressionante semelhança entre o comportamento dos cromossomos e



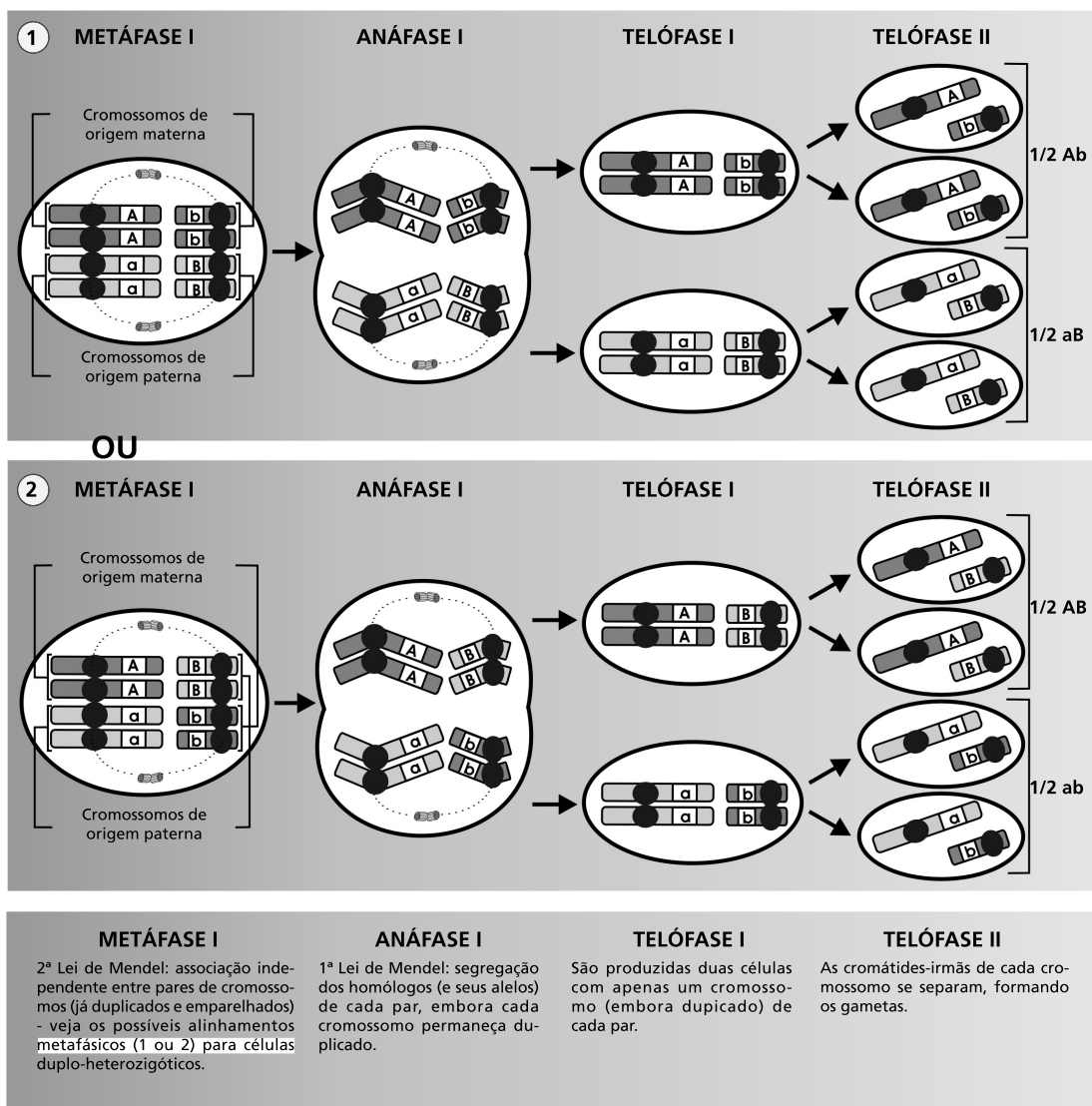
o comportamento dos fatores hereditários postulados por Mendel. Os resultados de Mendel poderiam ser explicados supondo-se que os fatores fossem parte dos cromossomos (**Figura 6.2**).

As observações básicas do estudo foram:

1. Os cromossomos de uma célula diplóide podem ser agrupados em dois conjuntos morfológicamente semelhantes. Isto é, cada cromossomo está representado duas vezes (cromossomos homólogos). Já havia fortes razões na época para acreditar que, durante a fertilização, um conjunto era derivado do pai e o outro da mãe.
2. Os cromossomos homólogos se emparelham numa fase da meiose.
3. A meiose resulta em gametas que portam apenas um cromossomo de cada par de homólogos.
4. Os cromossomos mantêm a sua individualidade através dos processos de divisão celular, apesar das grandes mudanças de aspecto que sofrem.
5. Na meiose, a distribuição dos cromossomos de um par de homólogos para as células-filhas é independente da distribuição dos outros cromossomos dos outros pares. Se uma célula recebe um cromossomo de origem paterna de um par de homólogos, poderá receber tanto o cromossomo paterno quanto o materno de um outro par, sendo isto uma questão de probabilidade (**Figura 6.3**).



**Figura 6.2:** Segregação dos fatores hereditários postulados por Mendel em sua primeira lei, admitindo que eles estão nos cromossomos.



**Figura 6.3:** Comparação entre a Lei da Segregação e a Lei da Associação Independente com o comportamento dos cromossomos na meiose.

Cada célula duplo-heterozigótica (AaBb) pode apresentar alinhamento metafásico do tipo 1 ou 2, produzindo apenas dois tipos de gametas (Figura 6.3). Quando consideramos o conjunto de células gaméticas de um indivíduo, espera-se que  $\frac{1}{2}$  apresente o alinhamento do tipo 1 e  $\frac{1}{2}$  apresente o alinhamento do tipo 2. Assim, no conjunto de gametas desse indivíduo, são esperados os quatro tipos de genótipos na proporção de 1AB : 1Ab : 1aB : 1ab.

As deduções de Sutton foram além. Ele previu que se a hipótese proposta fosse correta, resultados diferentes dos observados por Mendel deveriam ser esperados, pois deveria haver mais de um FH em cada cromossomo; do contrário o número de características herdáveis de uma espécie seria igual ao número de seus cromossomos. Sutton comenta: “*Nós devemos, assim, assumir que pelo menos alguns cromossomos estão relacionados a um certo número de diferentes alelomorfos. Se for este o caso, e tendo em vista que os cromossomos mantêm sua individualidade, os alelomorfos presentes em um mesmo cromossomo devem ser herdados juntos.*” Se os genes de um cromossomo fossem herdados juntos, não haveria a possibilidade de segregação independente e não observaríamos, nesse caso, as proporções fenotípicas observadas por Mendel.

Embora os cromossomos fossem fortes candidatos, as análises realizadas por Sutton não podiam ser consideradas como uma prova absoluta de que os FH estariam nessas estruturas. Os FH poderiam ser parte de alguma outra estrutura celular que tivesse o comportamento semelhante ao dos cromossomos durante a meiose e a fertilização. A análise de Sutton foi apenas um primeiro passo. Veremos que vários cientistas continuaram as pesquisas nesse campo, sedimentando a teoria cromossômica da herança e estabelecendo os fundamentos da Genética.

## SISTEMAS DE DETERMINAÇÃO DO SEXO

Wilson, professor de Sutton, foi um dos que se tornou forte defensor da hipótese de Sutton. A princípio, Wilson trabalhava no campo da Biologia do Desenvolvimento, mas, após as publicações de Sutton, sua pesquisa voltou-se para o estudo citológico dos cromossomos e resultou numa série de artigos intitulada *Studies on Chromosomes*.

Foi Wilson o principal responsável pela solução do problema dos cromossomos acessórios, em 1905. Observando células germinativas de machos e fêmeas de *Hemiptera*, ele demonstrou que as diferenças cromossômicas entre os sexos podiam ser de dois tipos e se convenceu de que existia algum tipo de relação definitiva entre cromossomos e a determinação do sexo. Atualmente, esses dois tipos de diferenças cromossômicas entre os sexos observadas por Wilson são conhecidos como os sistemas XX/XY e XX/X0 de determinação do sexo (Quadro 6.1).



## A DESCOBERTA DA HERANÇA LIGADA AO SEXO

Em 1906, Doncaster e Raynor observaram um tipo de herança ligada ao sexo a partir de um estudo envolvendo cruzamentos de duas variedades de mariposas do gênero *Abraxas*, as variedades *grossulariata* e *lacticolor*. As mariposas *grossulariata* eram caracterizadas por possuírem asas escuras devido à presença de grandes manchas, enquanto as *lacticolor* apresentavam asas mais claras, uma vez que as manchas eram menores.

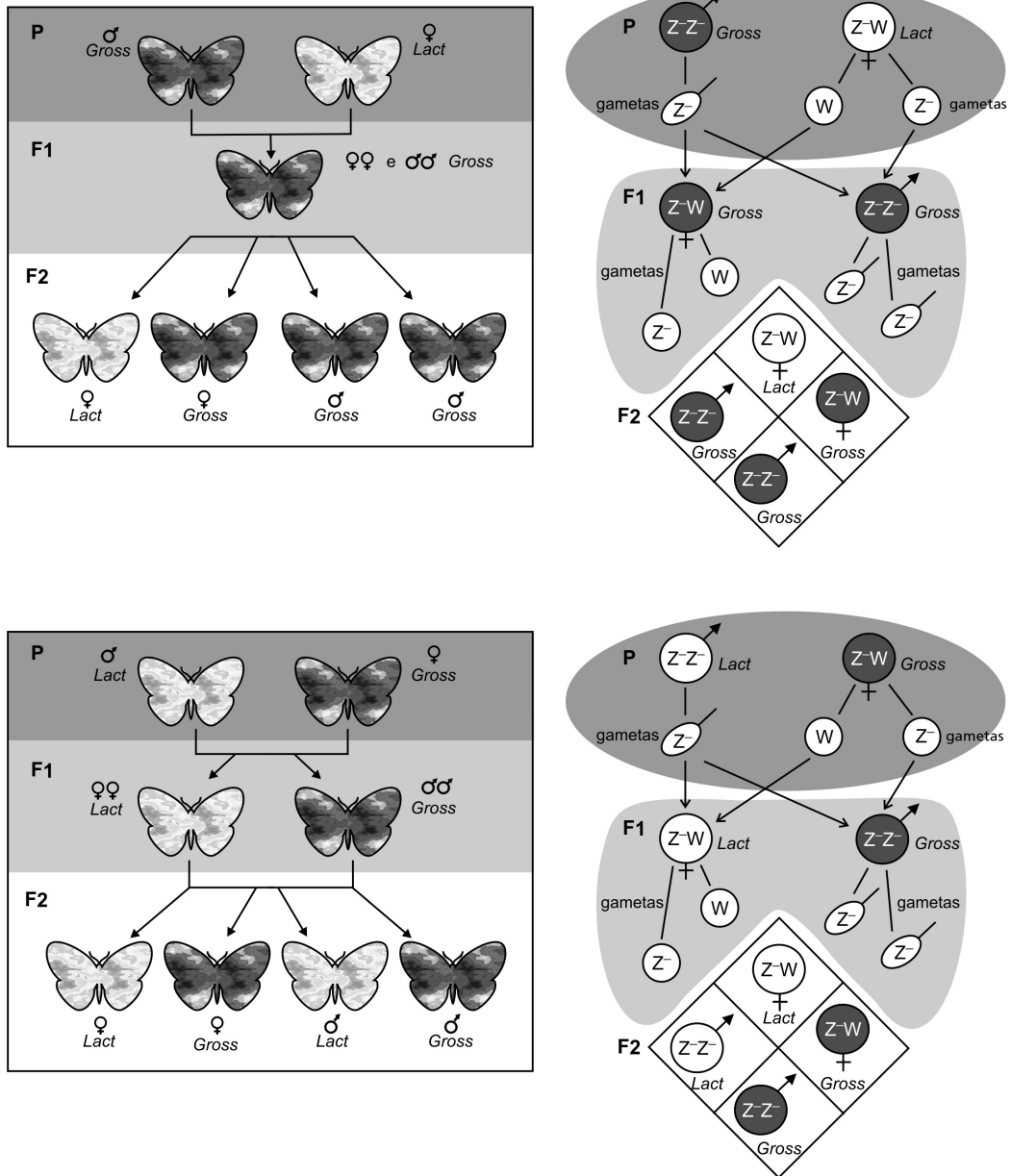
Quando machos *grossulariata* foram cruzados com fêmeas *lacticolor* (Figura 6.4.a), só foram observados indivíduos *grossulariata* na prole (F1). Dessa forma, Doncaster e Raynor concluíram que o fator condicionante do estado de caráter *grossulariata* era dominante (*G*) em relação ao fator que condiciona o estado de caráter *lacticolor* (*g*). Você se lembra dos experimentos de Mendel?

Entretanto, quando os indivíduos F1 foram inter cruzados, eles produziram a proporção esperada de 3 *grossulariata* para 1 *lacticolor* na F2, mas todos os indivíduos *lacticolor* eram fêmeas — o que não era esperado.

Para tentar entender por que só as fêmeas eram *lacticolor*, Doncaster e Raynor realizaram cruzamentos recíprocos, nos quais machos *lacticolor* foram cruzados com fêmeas *grossulariata* selvagens (Figura 6.4b) provenientes de regiões onde não existia a variedade *lacticolor*, e que, portanto, deveriam ser puras. Eles observaram que na F1 todas as fêmeas eram *lacticolor*, enquanto todos os machos eram *grossulariata*, e não o esperado de 100% dos indivíduos *grossulariata*.

A partir destas observações, Doncaster e Raynor formularam uma hipótese, um pouco complicada, que fornecia uma explicação possível para o problema. Entretanto, essa hipótese foi rejeitada quando começaram a surgir os primeiros trabalhos com *Drosophila*.

De qualquer maneira, Doncaster e Raynor fizeram duas observações importantes: a existência de caracteres que possuem herança ligada ao sexo; e, que no sistema de determinação do sexo nessa espécie de mariposas, as fêmeas deveriam ser heterozigóticas enquanto que os machos seriam homozigóticos. Hoje sabemos que a determinação do sexo em algumas espécies de mariposas segue o sistema ZZ/ZW (Quadro 6.2) e que o gene que condiciona as manchas da asa está no cromossomo Z.



**Figura 6.4:** Padrão de transmissão da característica mancha escura nas asas em cruzamentos recíprocos entre mariposas do gênero *Abxaxas*. a) cruzamento entre machos *grossulariata* e fêmeas *lacticolor*. b) cruzamento entre machos *lacticolor* e fêmeas *grossulariata*.

Procure determinar o genótipo dos indivíduos apresentados na **Figura 6.4**, sabendo que a fêmea desta mariposa é o sexo heterogamético e que o gene para manchas na asa, está no cromossomo Z. Para isso, substitua o "-" sobre a letra Z, nos esquemas à direita, pelos fatores (alelos) G ou g correspondentes. Veja a resposta no final dessa aula.

Quadro 6.2: Sistemas de determinação do sexo ZZ/ZW e ZZ/Z0.

<p><b>Sistema ZW/ZZ</b></p> <p>Em muitas espécies de aves e em lepidóptera (mariposas e borboletas), são os machos que possuem um par de cromossomos sexuais homólogos (ZZ), enquanto as fêmeas possuem um par não-homólogo (ZW), sendo que um dos cromossomos é equivalente ao dos machos. Note que estes cromossomos sexuais recebem nomes diferentes (Z e W) para que não haja confusão com o sistema XX/XY. No sistema ZZ/ZW, são as fêmeas que determinam o sexo dos indivíduos da prole e não os machos, já que elas são heterogaméticas.</p>	
<p><b>Sistema Z0/ZZ</b></p> <p>Existe também um sistema semelhante ao sistema ZW/ZZ. Mas, neste caso, as fêmeas (Z0) possuem apenas um cromossomo sexual e constituem o sexo heterogamético, sendo a ausência do cromossomo W indicada pelo "zero". Este sistema de determinação do sexo está presente em algumas espécies de mariposas e alguns outros insetos.</p>	



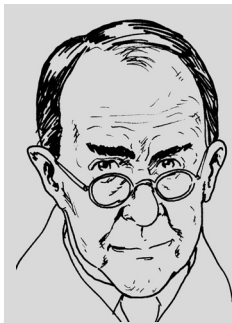
## HERANÇA LIGADA AO X

Abaixo do laboratório de Wilson, estava o laboratório de **THOMAS MORGAN** e um notável grupo de alunos que, através de seus estudos com *Drosophila melanogaster*, desenvolveram os fundamentos da Genética. O laboratório de Morgan tornou-se o centro mundial da Genética. Pesquisadores de todas as partes do mundo vinham à “sala das moscas”, apelido dado ao laboratório, para visitar ou fazer pesquisas.

Ao longo desta e das próximas aulas vamos conhecer alguns dos experimentos desenvolvidos com drosófilas pelo grupo de Morgan, incluindo aqueles que se tornaram provas definitivas de que os fatores da hereditariedade estão nos cromossomos.



**Figura 6.5:** *Drosophila melanogaster* (mosca-das-frutas, mosca-da-banana ou mosca-do-vinagre). A espécie *Drosophila melanogaster* é um dos mais populares organismos experimentais utilizados em Genética. Os estudos utilizando drosófila em Genética começaram com Thomas Morgan no início dos anos 1900.



**THOMAS MORGAN (1866-1945)**

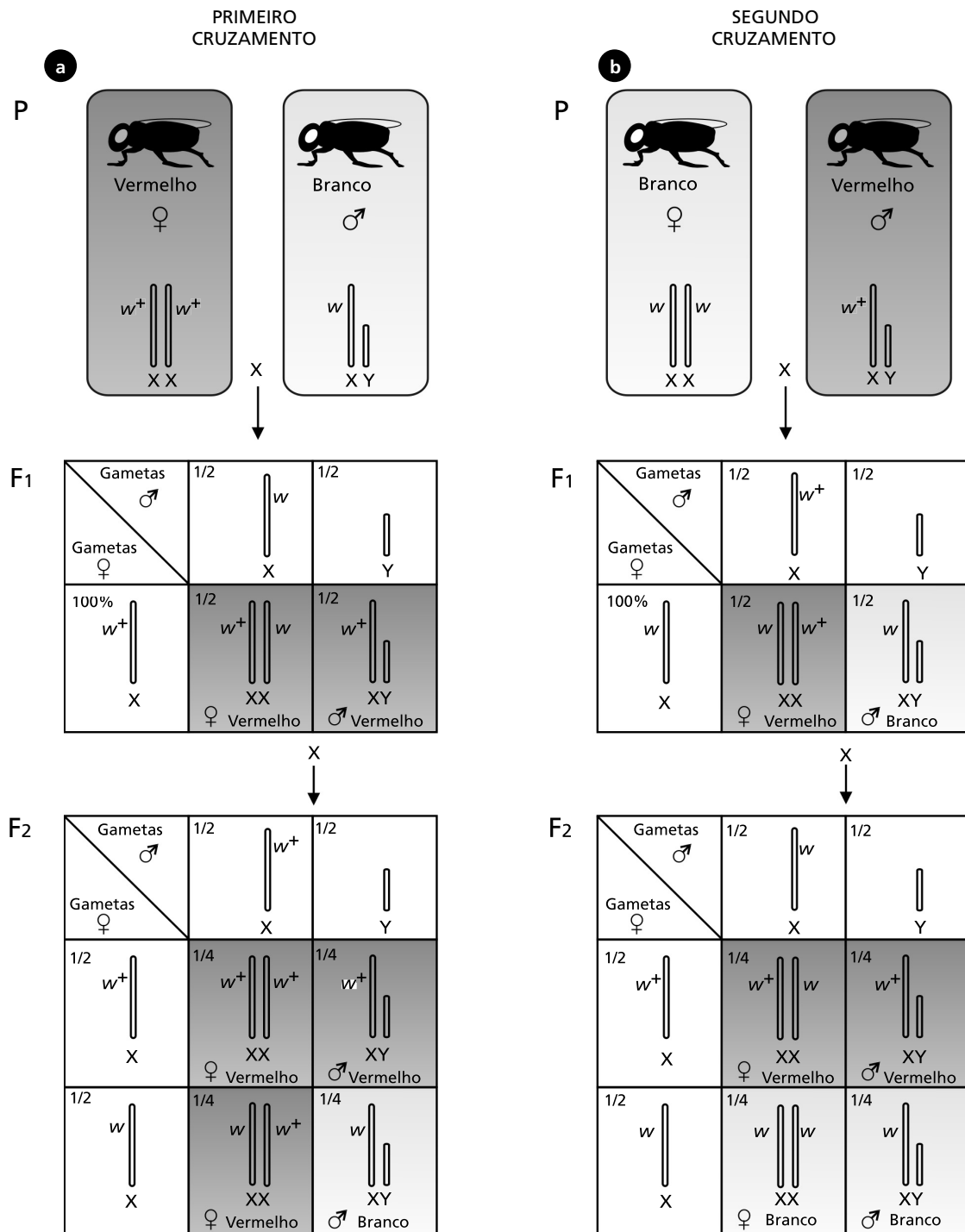
Por seu intenso trabalho com *Drosophila*, o laboratório de Morgan na Columbia University ficou conhecido como a “sala das moscas”.

Em 1915, Morgan, Bridges e Sturtevant publicaram *The Mechanism of Mendelian Heredity*, uma obra que estabeleceu definitivamente a *Drosophila* como um importante modelo experimental em Genética. Morgan ganhou o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 1933.

Em 1910, enquanto lavava os vidros usados em experimentos, um dos alunos de Morgan, Calvin Bridges, encontrou uma mosca de olhos brancos (um fenótipo mutante) ao invés dos olhos vermelhos normais da sua espécie (fenótipo selvagem). Esse macho de olhos brancos foi cruzado com fêmeas selvagens para que o padrão de herança dessa mutação, atualmente chamada *white*, fosse estabelecido. Morgan observou que apenas indivíduos de olhos vermelhos apareceram na prole, o que demonstrava que essa mutação poderia ser determinada por um fator recessivo ( $w$ ). Quando a F1 foi inter cruzada, uma proporção fenotípica de 3 moscas de olhos vermelhos para 1 mosca de olhos brancos foi encontrada na F2. Embora, a princípio, essa proporção pareça estar de acordo com os resultados obtidos por Mendel, havia um problema: todos os indivíduos de olhos brancos da F2 eram machos.

Morgan se deparou com um problema semelhante ao de Doncaster e Raynor, no qual a herança de um caráter estaria associada ao sexo. Para investigar mais a fundo, Morgan realizou um cruzamento recíproco ao original, no qual fêmeas *white* foram cruzadas com machos selvagens. Na prole desse cruzamento, todos os machos F1 tinham olhos brancos e todas as fêmeas tinham olhos vermelhos, o que não estava de acordo com o esperado, de 100% de indivíduos com olhos vermelhos. Na F2 foram encontrados machos e fêmeas *white* e machos e fêmeas selvagens na proporção de 1:1:1:1.

Como Morgan notou que o padrão de herança da mutação *white* era o mesmo padrão de herança do cromossomo X, ele concluiu que o fator determinante da cor do olho branca deveria estar localizado no cromossomo X, ou seja, ligado ao X ( $X^w$ ). O macho que possuía apenas um cromossomo X possuiria apenas uma cópia do fator determinante da cor do olho. Isso explicaria os resultados observados. Segundo a hipótese de Morgan, no cruzamento de fêmeas *white* ( $X^wX^w$ ) com machos selvagens ( $X^WY$ ), todos os filhos deveriam ter olhos brancos ( $X^wY$ ), enquanto todas as filhas teriam olhos vermelhos ( $X^WX^w$ ). Haveria, portanto, na F2, uma proporção de 1:1:1:1 de machos *white* ( $X^wY$ ), fêmeas *white* ( $X^wX^w$ ), machos selvagens ( $X^WY$ ) e fêmeas selvagens ( $X^WX^w$ ). Esta hipótese, com outros caracteres e em outros organismos, foi exaustivamente testada por Morgan e outros pesquisadores, e não pôde ser rejeitada.



**Figura 6.6:** Hipótese para explicar o padrão de herança da mutação *white* nos cruzamentos entre a) fêmea de olhos vermelhos x macho de olhos brancos; b) cruzamento recíproco (fêmea de olhos brancos x macho de olhos vermelhos).

## HERANÇA LIGADA AO Y

Genes localizados no cromossomo Y são transmitidos de pai para filho, uma vez que só os machos recebem este cromossomo, e são chamados de genes **holândricos** (do grego *holos*, completamente; *andros*, masculino).

Um bom exemplo de herança ligada ao Y ocorre no peixe *Poecilia reticulata*, no qual machos com uma coloração ornamental mais atrativa para as fêmeas transmitem este fenótipo para todos os filhos. As fêmeas desta espécie nunca carregam ou expressam o gene.

Em humanos, até recentemente, o único gene conclusivamente localizado e mapeado no cromossomo Y é o gene *SRY* (do inglês *sex-determining region Y gene*). Este gene tem um papel primário na determinação do sexo do embrião, por ser responsável pela diferenciação dos testículos no começo do desenvolvimento embrionário.



#### Projetos genoma e a descoberta de genes no cromossomo Y

Os projetos genoma oferecem uma grande oportunidade para a busca de genes localizados em regiões **heterocromáticas** dos cromossomos, como grande parte do cromossomo Y de diversos organismos. Regiões heterocromáticas são caracterizadas pela presença de longas seqüências de DNA repetitivo e de DNA não-codificante, dificultando a localização de genes por razões técnicas. Devido à sua natureza repetitiva, o seqüenciamento e a montagem das seqüências destas regiões na ordem correta não é tão simples. Apesar das dificuldades, foram desenvolvidos métodos computacionais eficientes que comparam seqüências do DNA com seqüências de proteínas, e até de RNA-mensageiro, com o objetivo de otimizar a busca de genes no cromossomo Y. Junto com uma comprovação experimental, esses métodos podem então revelar a existência de genes nesse cromossomo.

Antes mesmo da publicação da seqüência completa do cromossomo Y humano, mais de 20 genes ou famílias gênicas com diversas funções foram identificados neste cromossomo, sendo expressos em tecidos diferentes, como no cérebro e nos testículos. No entanto, muitos destes genes estão envolvidos com funções macho-específicas, como a espermatogênese e a determinação do sexo masculino, podendo apresentar mais de uma cópia ao longo do cromossomo Y.

O cromossomo Y de *Drosophila* parece ser mais especializado por possuir genes relacionados a funções exclusivamente masculinas, já que os machos XO são normais exceto pela esterilidade. Após o seqüenciamento do genoma de *Drosophila*, foram identificados pelo menos 15 genes no cromossomo Y, estando a maioria deles relacionada a fatores de fertilidade ou características masculinas, como o batimento da cauda dos espermatozóides.

## OUTROS SISTEMAS DE DETERMINAÇÃO DO SEXO

Existem ainda sistemas de determinação sexual que não dependem apenas dos cromossomos sexuais. Exemplos deste tipo de sistema são o sistema haplóide-diplóide e o sistema que depende do balanço entre o número de cromossomos X e dos autossomos (Quadro 6.3).

**Quadro 6.3:** Alguns sistemas de determinação do sexo que não dependem apenas dos cromossomos sexuais.

Sistema haplóide-diplóide

O sistema de determinação do sexo em alguns organismos, como nas abelhas, é um tanto peculiar, porque envolve o conjunto completo de cromossomos. Os machos são produzidos por **partenogênese**, a partir de ovos não-fecundados. Quando as condições são favoráveis, esses ovos se desenvolvem, dando origem aos **zangões**, que são, portanto, haplóides (n) e seu conjunto cromossômico é inteiramente materno. Os zangões então fecundam os ovos, dando origem a fêmeas diplóides (2n). Estas fêmeas podem se tornar **rainhas** férteis ou **operárias** inférteis, dependendo do tipo de alimentação que irão receber durante a fase de larva. Para que se tornem rainhas, as larvas devem ser alimentadas com a **geléia real**.

Razão X/A

No caso das drosófilas, a determinação do sexo depende da razão **X/A**, em que **X** representa o número de cromossomos X e **A** representa o número de conjuntos haplóides de autossomos. As fêmeas normais possuem dois X e dois conjuntos haplóides de autossomos, sendo a razão X/A igual a 1. Machos normais possuem apenas um cromossomo X para dois conjuntos haplóides autossômicos, numa razão de 0,5. Indivíduos que possuem uma razão maior que 1 são chamados **metafêmeas**, enquanto indivíduos com razão menor do que 0,5 são chamados **metamachos**. Já indivíduos com razão entre 0,5 e 1 apresentam um fenótipo intermediário chamado **intersexo**.

Proporção X:A	Razão X/A	Sexo
X:AAA	1/3 = 0,33	Metamacho
X:AA	1/2 = 0,5	Macho normal
XX:AAA	2/3 = 0,67	Intersexo
XX:AA	1	Fêmea normal
XXX:AAA	1	Fêmea triplóide
XXX:AA	3/2 = 1,5	Metafêmea

Obs.: Em *Drosophila*, o cromossomo Y determina a fertilidade e não o sexo dos indivíduos, já que este cromossomo não possui genes de determinação sexual. Como o Y não é essencial para que um indivíduo se torne macho, um indivíduo XXY será uma fêmea, enquanto um indivíduo X0 será um macho estéril.

	Fêmea	Macho
Em alguns vertebrados, particularmente nos mamíferos.	$X_1X_1X_2X_2$	$X_1X_2Y$
Maioria das espécies de aranha.	$X_1X_1X_2X_2$	$X_1X_20$
Morcegos da família <i>Phyllostomatidae</i> e alguns outros vertebrados.	XX	$XY_1Y_2$
Algumas espécies de serpentes podem apresentar um desses tipos de sistema.	$ZW_1W_2$ $Z_1Z_2W$	ZZ $Z_1Z_1Z_2Z_2$

## AS PLANTAS TAMBÉM TÊM SEXO

As plantas vasculares possuem diversos arranjos sexuais. Quando os órgãos sexuais masculinos e femininos estão presentes numa mesma flor, chamamos a espécie **hermafrodita**. Mas quando esses órgãos aparecem em flores separadas numa mesma planta, a espécie é chamada **monóica** (significa “uma casa”). São as espécies **dióicas** (“duas casas”), entretanto, que possuem dimorfismo sexual. Nestas espécies existem plantas fêmeas, que produzem flores contendo apenas ovários, e plantas machos com flores que contêm apenas anteras. Algumas das plantas dióicas possuem um par de cromossomos heteromórficos associados — e provavelmente envolvidos — com a determinação do sexo da planta. Uma grande proporção dessas plantas possui um sistema XX/XY. Mesmo as plantas dióicas que não possuem cromossomos heteromórficos visíveis podem possuir cromossomos sexuais.



### Como representar os alelos de um gene

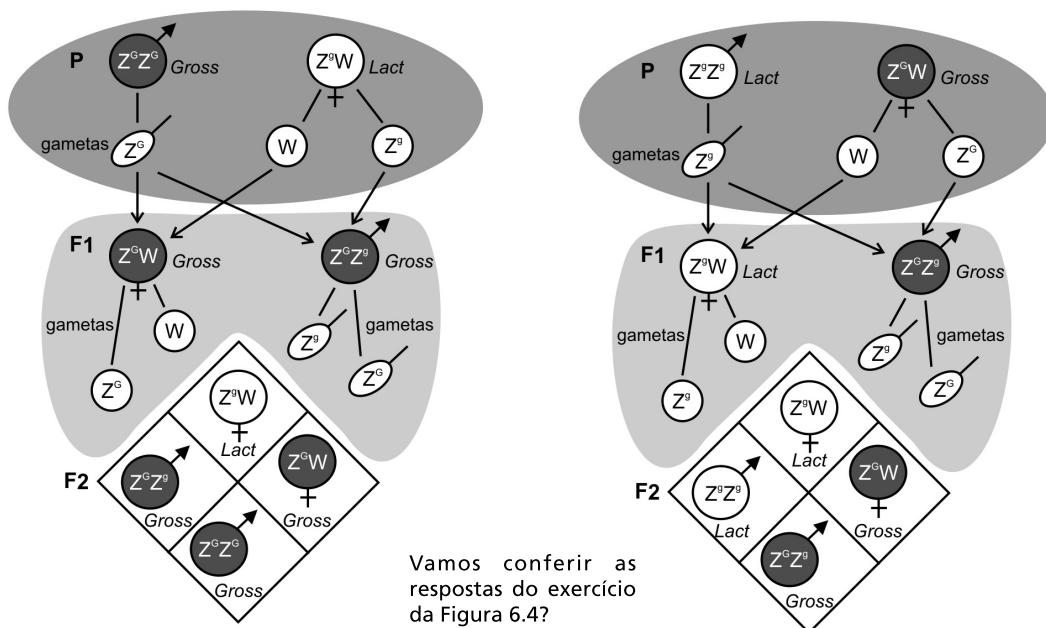
Durante o Ensino Médio, em geral, usamos apenas uma letra para designar o alelo de um gene. Contudo, existem muitas possíveis representações para esses alelos. A escolha de um ou outro tipo de representação está, em geral, relacionada com a possibilidade de introduzirmos informações sobre os alelos a partir de sua representação.

Por exemplo, temos usado letras maiúsculas para alelos autossômicos dominantes e minúsculas para os alelos autossômicos recessivos. Em termos atuais, o gene para a cor da semente de ervilha possui dois alelos: o alelo dominante **V** que condiciona a cor amarela e o alelo recessivo **v** que condiciona a cor verde.

Já ao representarmos genes localizados nos cromossomos sexuais, podemos utilizar uma notação diferente que inclua esta informação. Para os genes localizados no cromossomo sexual, usaremos a letra que representa o cromossomo com a letra que representa o alelo do gene em questão sobrescrita. Por exemplo, o gene cujo alelo mutante causa a hemofilia na espécie humana está localizado no cromossomo X. Vamos representar o alelo normal do gene por  $X^H$  e o alelo mutante  $X^h$ .

Os cruzamentos com drosófila utilizam muito o conceito de alelos selvagens e mutantes. Os alelos selvagens são aqueles que ocorrem com alta frequência (maior do que 99%) na população natural. Os alelos selvagens são representados, em geral, pelo símbolo (+) ou pela letra inicial do alelo mutante com o + sobrescrito. Por exemplo, há um gene autossômico em *D. melanogaster* que quando o alelo mutante se apresenta em homozigose resulta no fenótipo asas vestigiais. O alelo mutante pode ser representado por **vg** e o alelo selvagem (normal) por **vg<sup>+</sup>**, ou simplesmente, +. Seguindo o mesmo padrão para genes no cromossomo sexual, no exemplo da mutação *white* podemos ter outras representações além da mostrada acima para o alelo selvagem:  $X^{w+}$  ou  $X^+$ .

Outras notações serão apresentadas ao longo do curso.



### INFORMAÇÃO SOBRE A PRÓXIMA AULA

Na nossa próxima aula, faremos uma releitura dos trabalhos de Mendel. Veremos como o desenvolvimento da Citogenética e da Biologia Molecular permitiu o entendimento da natureza física dos fatores propostos por Mendel, que hoje conhecemos como genes, e dos mecanismos de sua transmissão.

## RESUMO

A Genética deu um grande passo com a descoberta de que os fatores hereditários, hoje conhecidos como genes, são parte de estruturas celulares específicas, os cromossomos. Conceito que ficou conhecido como a **teoria cromossômica da herança**. No final do século XIX e início do século XX, começaram a surgir as primeiras evidências do envolvimento de cromossomos na determinação dos sexos. Essas evidências foram mais um ponto a fortalecer a idéia de que os cromossomos são a base da hereditariedade. A relação entre as Leis de Mendel e o modo como os gametas são formados durante a meiose pôde, então, ser estabelecida.

Existem vários sistemas de determinação do sexo: sistemas onde há apenas um par de cromossomos sexuais e o macho é o sexo heterogamético,  $XX/XY$ ,  $XX/X0$ ; sistemas onde há apenas um par de cromossomos sexuais e as fêmeas são o sexo heterogamético,  $ZZ/ZW$ ,  $ZZ/Z0$ ; sistemas onde há mais de um par de cromossomos sexuais (sistemas múltiplos), como, por exemplo,  $X_1X_1X_2X_2/X_1X_2Y$ .

Muitas das características de uma espécie podem ser condicionadas por genes localizados nos cromossomos sexuais. A melhor maneira de descobrir se um fenótipo está ligado ao sexo, ou seja, se o gene que condiciona esse fenótipo se localiza em um dos cromossomos sexuais, é através de cruzamentos recíprocos com indivíduos de fenótipo selvagem. Se o alelo que determina o fenótipo mutante está ligado ao sexo, as proporções fenotípicas na prole desses cruzamentos serão distribuídas de maneira desigual entre os sexos.



## EXERCÍCIOS

Preencha os espaços em branco nas frases numeradas de 1 a 8 usando o termo mais apropriado dentre os arrolados abaixo:

- |                            |                              |
|----------------------------|------------------------------|
| (a) autossomo              | (b) cromossomos sexuais      |
| (c) herança ligada ao sexo | (d) herança limitada ao sexo |
| (e) recessividade          | (f) herança holândrica       |
| (g) dominância             | (h) codominância             |

1. ( ) é o fenômeno pelo qual um alelo impede a manifestação de outro alelo de um mesmo gene.
2. ( ) é qualquer cromossomo que não os sexuais.
3. Os cromossomos relacionados com a determinação do sexo de um indivíduo são denominados ( ).
4. A expressão de uma característica (por exemplo, produção de ovos ou de leite) restrita a apenas um dos sexos é denominada ( ).
5. Os genes localizados no cromossomo Y seguem um padrão de herança denominado ( ).
6. ( ) é o fenômeno pelo qual um alelo não se manifesta fenotipicamente, porém mantém a sua individualidade.
7. Os genes localizados no cromossomo X seguem um padrão de herança denominado ( ).
8. ( ) é a situação em que ambos os alelos de um indivíduo heterozigótico se manifestam igualmente no fenótipo.

Utilize as alternativas abaixo para responder às questões 9 e 10:

- (a) herança ligada ao sexo recessiva.
- (b) herança autossômica recessiva.
- (c) herança ligada ao sexo dominante.
- (d) herança autossômica dominante.

9. Nos cruzamentos entre drosófilas fêmeas de asas curtas com machos de asas longas, todos os descendentes machos apresentaram asas curtas e todas as fêmeas, asas longas. Um cruzamento recíproco (fêmea de asas longas com machos de asas curtas) produziu apenas descendentes de asas longas, tanto machos como fêmeas. Esses resultados sugerem a hipótese de que o estado de caráter asa curta siga um padrão de ( ).

10. Carneiros pretos cruzados com ovelhas brancas produziram apenas descendentes brancos, de ambos os sexos. Alguns cruzamentos recíprocos produziram apenas machos e fêmeas brancos, enquanto outros produziram metade da descendência branca e metade preta, de ambos os sexos. Esses resultados permitem levantar a hipótese de que o estado de caráter cor preta da lã em carneiros segue um padrão de ( ).

11. Um homem afetado por certa doença casa-se com uma mulher não afetada. Eles têm oito filhos (quatro meninas e quatro meninos); todas as meninas têm a doença do pai, mas nenhum dos meninos a tem. Trata-se provavelmente de um caso de herança \_\_\_\_\_.

12. Em camundongos, um alelo dominante **B**, ligado ao sexo, é responsável pelo fenótipo *cauda curta e retorcida*, enquanto seu alelo recessivo **b** é responsável pelo fenótipo *cauda longa e reta*. Se uma fêmea de cauda longa é cruzada com um macho de cauda curta, que proporção fenotípica deve ser esperada na geração  $F_1$ ?

13. O alelo *m* (*miniature*) que determina asas curtas em *Drosophila melanogaster* é recessivo e ligado ao sexo. Seu alelo dominante + determina a formação de asas longas. Que proporções fenotípicas podemos prever nos seguintes cruzamentos:

- a) macho de asas curtas X fêmeas de asas curtas.
- b) fêmea de asas curtas X machos de asas longas.
- c) fêmea de asas longas (homozigótica) X macho de asas curtas.

14. Em galináceos, o alelo dominante **B**, que é ligado ao sexo, produz penas com padrão barrado. O seu alelo recessivo **b**, em homozigose, produz penas não-barradas. O alelo autossômico dominante **R** produz crista com forma rosa e seu alelo recessivo **r** produz crista com forma simples, quando em homozigose. Uma fêmea de penas barradas, homozigótica para crista com forma rosa é cruzada com um macho de penas não-barradas e crista com forma simples. Qual a proporção fenotípica esperada na geração  $F_1$ ? Procure saber qual é o sistema de determinação dos sexos em aves.

# Cromossomos, genes, DNA: uma visão atual dos fatores mendelianos

## AULA 7

### objetivos

Ao final desta aula, você deverá ser capaz de:

- Reconhecer a natureza física dos fatores da hereditariedade.
- Relacionar os conceitos de DNA, gene e cromossomo.
- Compreender como o material genético está organizado.

### Pré-requisitos

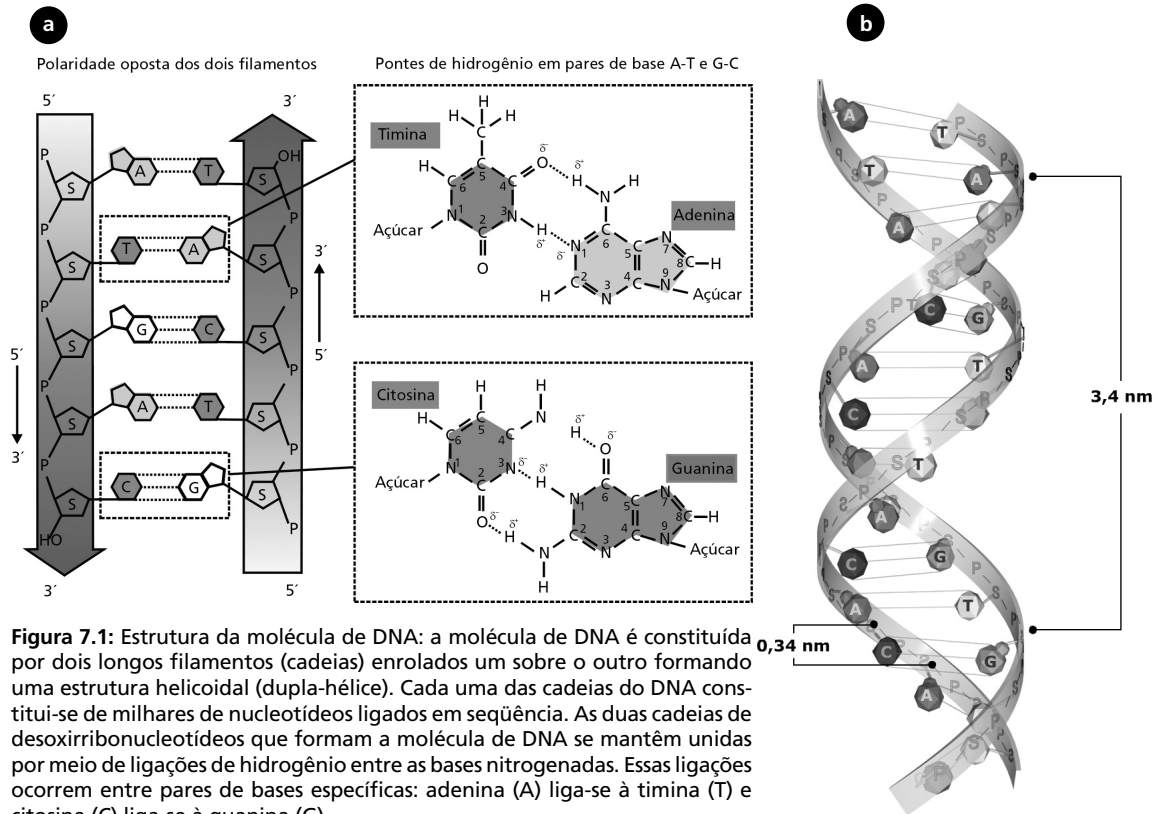
Estrutura e replicação  
do DNA.

## A INTERPRETAÇÃO ATUAL DOS FATORES PROPOSTOS POR MENDEL

Nas aulas anteriores, conhecemos o trabalho de Mendel e tivemos oportunidade de observar a elegância com que ele formulou hipóteses para explicar a transmissão da herança biológica em meados do século XIX. Para Mendel, as plantas possuíam fatores determinantes de suas características hereditárias que eram transmitidos de uma geração a outra por meio dos gametas. Embora Mendel tenha proposto a existência desses fatores, ele não tinha nenhuma idéia da sua natureza física e, muito menos, de como esses fatores eram capazes de determinar o fenótipo.

Você deve lembrar também que, logo no início do século XX, comparando o comportamento dos cromossomos durante a meiose com as leis da segregação e da associação independente (1ª. e 2ª. leis de Mendel), Sutton propôs que os fatores hereditários deveriam estar nos cromossomos. Essa idéia não foi logo aceita por toda a comunidade científica, só após muitos estudos e um grande acúmulo de evidências, por volta de 1920, foi definitivamente aceita a idéia de que os fatores estavam nos cromossomos. Em meados da década de 1940, chegou-se à conclusão de que o DNA era o material hereditário e que de alguma forma controlava a síntese de proteínas. Em 1953, foi proposto o modelo que explica a estrutura do DNA e, no início da década de 1960, o código genético foi decifrado. A partir daí, inúmeros estudos sobre a organização e funcionamento dos genes vêm sendo desenvolvidos.

Atualmente, chamamos os fatores hereditários sugeridos por Mendel de genes e conhecemos sua natureza. Cada **gene**, unidade física e funcional da hereditariedade, é um segmento de uma **molécula de DNA** (ácido desoxirribonucléico) que contém as informações necessárias para a produção de um RNA (ácido ribonucléico) ou de uma proteína. A **Figura 7.1** apresenta o modelo da estrutura do DNA mais aceito atualmente.



**Figura 7.1:** Estrutura da molécula de DNA: a molécula de DNA é constituída por dois longos filamentos (cadeias) enrolados um sobre o outro formando uma estrutura helicoidal (dupla-hélice). Cada uma das cadeias do DNA constitui-se de milhares de nucleotídeos ligados em sequência. As duas cadeias de desoxirribonucleotídeos que formam a molécula de DNA se mantêm unidas por meio de ligações de hidrogênio entre as bases nitrogenadas. Essas ligações ocorrem entre pares de bases específicas: adenina (A) liga-se à timina (T) e citosina (C) liga-se à guanina (G).

(a) Representação plana da molécula, mostrando as pontes de hidrogênio entre as bases nitrogenadas. A letra S representa o açúcar (desoxirribose) que se liga a cada uma das bases nitrogenadas, formando o “esqueleto” da molécula de DNA. (b) Representação da estrutura em dupla-hélice da molécula de DNA.

## A ORGANIZAÇÃO DO MATERIAL GENÉTICO

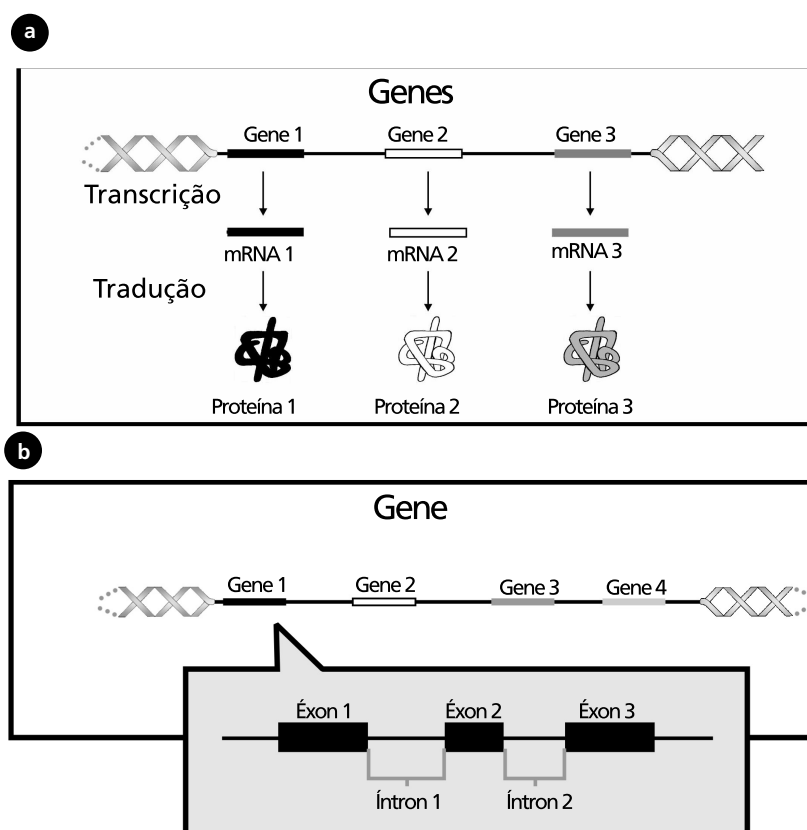
Então, qual a relação entre os genes, as moléculas de DNA e os cromossomos?

Diversos genes se distribuem ao longo das moléculas de DNA que constituem o genoma de um organismo. De forma geral podemos dizer que, um gene corresponde a um segmento da molécula de DNA que é transcrito em um RNA. Alguns genes são transcritos dando origem a RNA nucleares, RNA ribossômicos ou RNA transportadores. Outros, dão origem aos RNA mensageiros (RNAm) que, por sua vez, são traduzidos em polipeptídeos (**Figura 7.2a**). Nos eucariontes, a estrutura de um gene transcrito em RNAm é formada por dois tipos distintos de regiões (**Figura 7.2b**): os éxons, sequências codificantes que contêm a informação para a produção da proteína; e os íntrons, sequências não-codificantes que se inserem entre os éxons e precisam ser retiradas antes da tradução, através de um mecanismo chamado processamento do mRNA. Quanto aos procariontes, a grande maioria não possui íntrons.

Os processos de transcrição, tradução e processamento do mRNA serão abordados com mais detalhes na disciplina Biologia Molecular.

As moléculas de DNA são, em geral, bastante longas, podendo atingir vários centímetros de comprimento.

Surpreendentemente, os genes correspondem a uma quantidade relativamente pequena da molécula do DNA. A maior parte do DNA nunca é transcrita em RNA e não contém informação para a produção de proteína. Na espécie humana, por exemplo, calcula-se que apenas cerca de 3% do DNA correspondam aos genes. Os 97% restantes são seqüências de nucleotídeos que não produzem RNA e cuja função ainda não é conhecida, constituindo o DNA não-codificante. No entanto, muito do DNA não-codificante pode desempenhar funções importantíssimas na estrutura, funcionamento e evolução do genoma.



**Figura 7.2:** (a) Esquema simplificado de um segmento da molécula de DNA que contém 3 genes ; (b) estrutura de um gene.

Cada molécula de DNA está associada a uma série de proteínas, formando o que chamamos de cromossomos. Essa mistura de DNA e proteínas que compõe os cromossomos recebe o nome de cromatina. A cromatina pode assumir diferentes níveis de compactação, dependendo da região do cromossomo e da fase do ciclo celular.

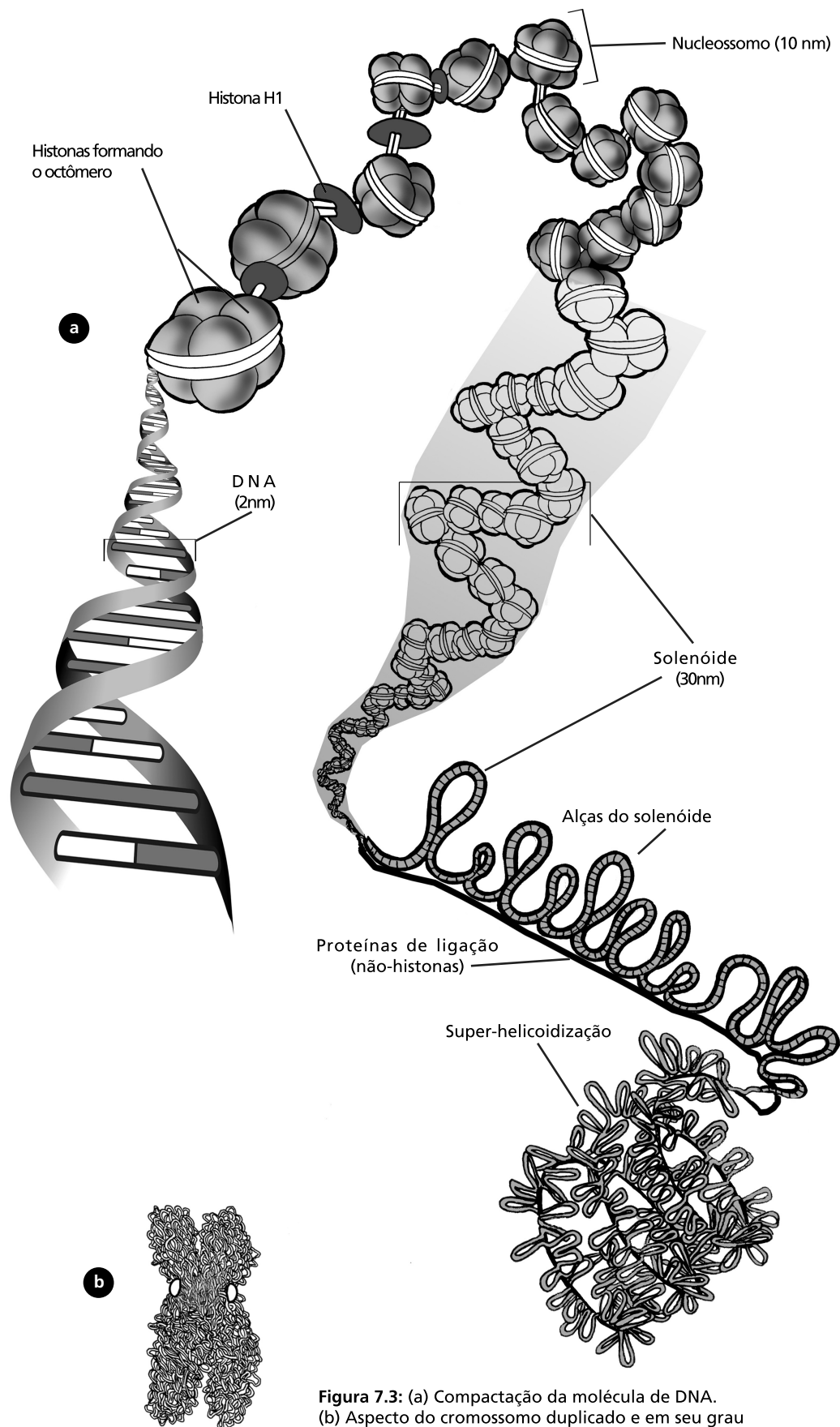
Estudos *in vitro*, utilizando diferentes concentrações de sais no tratamento da cromatina, permitiram a construção de um modelo para a compactação do DNA (Figura 7.3). Esse modelo inclui quatro níveis progressivos:

**1. A formação dos nucleossomos pela associação do DNA a proteínas especiais chamadas histonas:** cada nucleossomo é formado quando o DNA passa duas vezes por volta de um complexo de histonas, sendo esse complexo um octâmero composto por duas moléculas de cada tipo (H2A, H2B, H3, H4);

**2. O enovelamento das cadeias de nucleossomos, formando uma estrutura conhecida como solenóide:** os nucleossomos enovelam-se formando o solenóide, que é estabilizado por um outro tipo de histona (H1);

**3. A formação de alças a partir do solenóide que se ligam a um arcabouço de proteínas não-histonas;**

**4. A super-helicoidização do arcabouço protéico ao qual as alças do solenóide se associaram:** a super-helicoidização pode ser mais ou menos relaxada dependendo de se o cromossomo está em intérfase ou em divisão celular. Durante a divisão celular, a super-helicoidização é intensificada até que o cromossomo assuma o aspecto de um bastão compacto.



**Figura 7.3:** (a) Compactação da molécula de DNA. (b) Aspecto do cromossomo duplicado e em seu grau máximo de compactação durante a divisão celular.



## O MATERIAL GENÉTICO NA INTÉRFASE

Durante a intérfase das células de organismos eucariotos, os cromossomos se apresentam como longos fios, formando uma massa onde não se consegue identificar cada cromossomo individualmente. Foi essa massa de fios finíssimos que originou o termo **cromatina** (do grego *chromatos*, cor), criado em meados do século XIX, quando os citologistas descobriram que certos corantes de tecidos tingiam os núcleos das células.

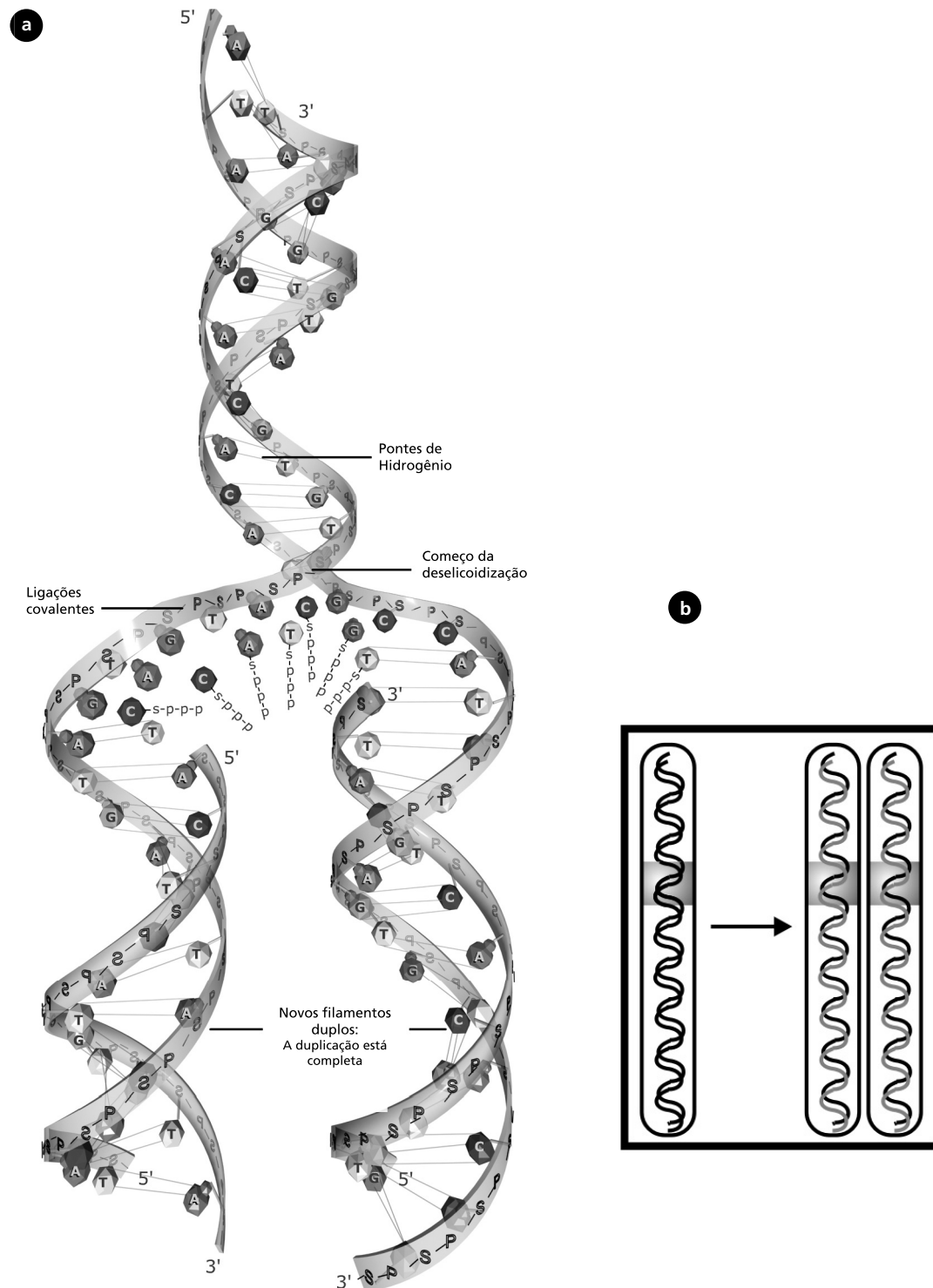
Como vimos, em algumas regiões, os filamentos cromossômicos estão dobrados de forma mais compacta. Essas regiões têm um aspecto mais denso ao serem observadas ao microscópio, sendo denominadas **heterocromatina** (hetero = diferente). A heterocromatina contrasta com regiões onde os filamentos estão menos condensados, denominadas **eucromatina** (eu = verdadeiro).

As regiões de heterocromatina se mantêm condensadas durante a maior parte do ciclo celular. Geralmente, são regiões que possuem maior afinidade pela maioria dos corantes celulares, tornando-se mais escuras, daí o nome heterocromatina.

Aparentemente, essas regiões apresentam as mesmas propriedades em todos os animais e vegetais: possuem grande quantidade de DNA repetitivo; quase não sofrem recombinação; possuem pequena quantidade de genes; sua replicação ocorre mais tarde durante o ciclo celular, se comparada com a região eucromática.

A heterocromatina pode ser dividida em constitutiva e facultativa. A heterocromatina facultativa difere da constitutiva pela capacidade de, eventualmente, assumir uma estrutura similar à da eucromatina.

Ainda na intérfase, as células que entrarão em divisão duplicam seu material genético. A duplicação dos cromossomos ocorre no período S da interfase e corresponde à replicação das moléculas de DNA que formam esses cromossomos (**Figura 7.4**). Sabemos que a replicação de uma molécula de DNA dá origem a duas moléculas idênticas (exceto no caso de haver algum erro durante a replicação). Logo, cada cromossomo duplicado fica constituído de dois fios idênticos, unidos pela região do **centrômero**. Cada um dos fios é uma cromátide. Assim, depois da duplicação, cada cromossomo fica constituído por duas moléculas de DNA idênticas, as **cromátides-irmãs**, unidas pela região do centrômero.



**Figura 7.4:** Replicação do DNA e cromossomos.

(a) O modelo mostra que a duplicação do DNA é semiconservativa, produzindo duas moléculas idênticas à molécula de DNA original.

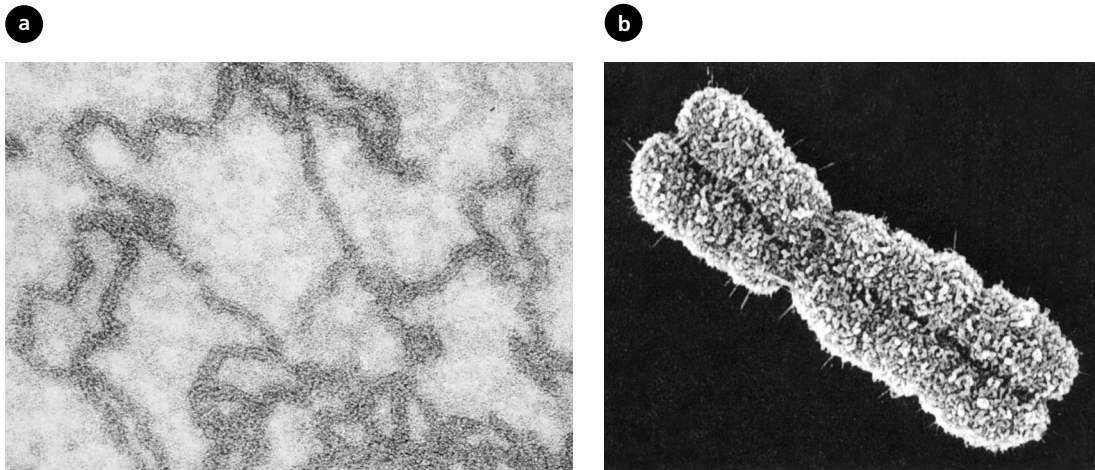
(b) Modelo apresentando a relação entre a replicação do DNA e a duplicação do cromossomo.

Após a duplicação, as cromátides-irmãs permanecem unidas pelos centrômeros até que se complete o processo de divisão celular (o sombreado marca a região centromérica).

## O MATERIAL GENÉTICO DURANTE AS DIVISÕES CELULARES

Quando a célula entra em processo de divisão, cada filamento que compõe o cromossomo (cromátide) enrola-se sobre si mesmo, tornando-se progressivamente mais curto e grosso, até assumir o aspecto de um bastão compacto. Cada cromátide condensa-se independentemente de sua irmã, de modo que, na célula em divisão, pode-se visualizar cada cromossomo constituído por dois bastões unidos pelos centrômeros.

Em geral, ao falarmos de cromossomos, essa é a imagem que temos em mente. Mas é bom frisar que os fios que constituem a cromatina são os cromossomos que, na intérfase, não estando em seu grau máximo de compactação, não podem ser visualizados como estruturas individuais. Na **Figura 7.5**, temos um cromossomo com o aspecto que apresenta durante a intérfase e outro durante a metáfase. A diferença é que na metáfase os cromossomos estão em seu grau máximo de compactação, o que permite sua visualização como corpos independentes. Além disso, como estão na metáfase da mitose, os cromossomos já se encontram duplicados, apresentando duas **cromátides**.



**Figura 7.5:** Fotomicroscopia eletrônica do cromossomo na intérfase (a) e durante a metáfase da mitose (b).

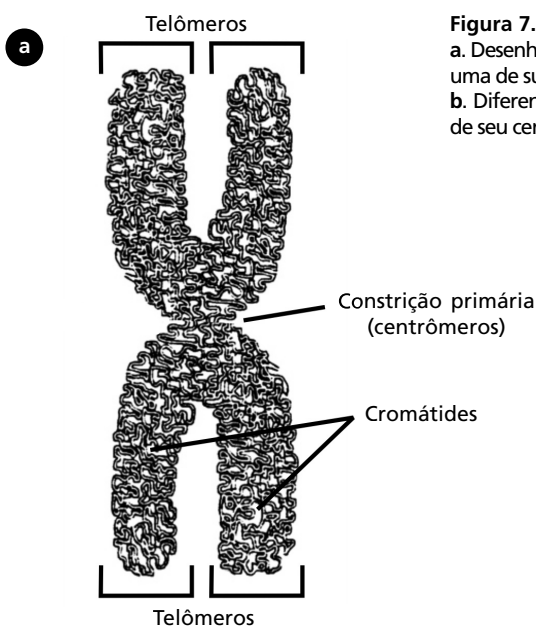
## CENTRÔMEROS E TELÔMEROS

Todo cromossomo possui um estrangulamento denominado **centrômero** ou **constricção primária**. Este consiste numa região do DNA responsável pela segregação do cromossomo replicado para as células-filhas durante a divisão celular (**Figura 7.6a**). Caso um cromossomo perca sua região centromérica, a segregação não acontecerá, o cromossomo se perde e pode ser degradado pela célula. No centrômero também encontramos um disco de proteína, o cinetócoro, ao qual se prendem os filamentos do fuso acromático durante o processo de divisão da célula.

A posição do centrômero (**Figura 7.6 b**) delimita dois braços no cromossomo. Dependendo da razão entre o tamanho desses braços,  $r = l/c$ , onde  $l$  é o tamanho do braço longo e  $c$  é o tamanho do braço curto, os cromossomos podem ser classificados em:

- Metacêntrico: centrômero localizado aproximadamente no meio do cromossomo, formando dois braços de tamanho semelhante;  $1,00 < r < 1,49$ .
- Submetacêntrico: o centrômero está um pouco deslocado da região mediana do cromossomo, formando dois braços de tamanhos diferentes;  $1,50 < r < 2,99$ .
- Acrocêntrico: centrômero está bem próximo a uma das extremidades do cromossomo, formando um braço grande e outro muito pequeno;  $3,00 < r$ .
- Telocêntrico: o centrômero está em uma das extremidades, adjacente ao telômero, tendo um único braço visível. Não ocorre na espécie humana, embora possa estar presente em outras espécies animais.

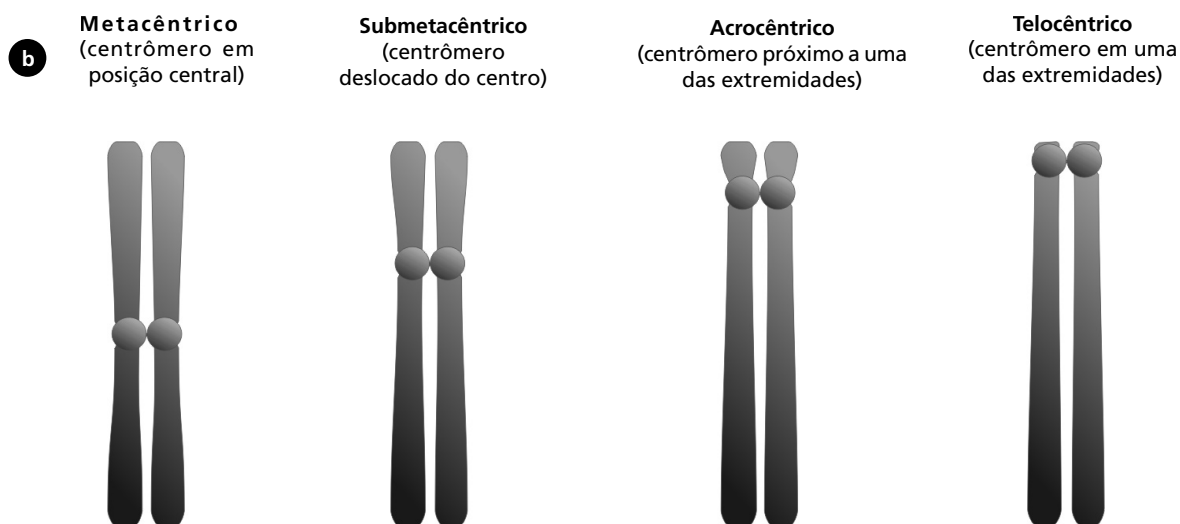
As regiões terminais dos cromossomos são denominadas **telômeros**. Os telômeros são regiões de DNA compostas por seqüências repetitivas de nucleotídeos. Faz algum tempo que já se sabe que estas são regiões especializadas que previnem que dois cromossomos se unam através de suas extremidades. Em experimentos em que o uso do raio X provocou a perda da região telomérica, os cromossomos apresentaram tendência a se ligar por essas extremidades.



**Figura 7.6:** O cromossomo compactado.

a. Desenho de um cromossomo duplicado, mostrando cada uma de suas partes.

b. Diferentes formas dos cromossomos, segundo a posição de seu centrômero.

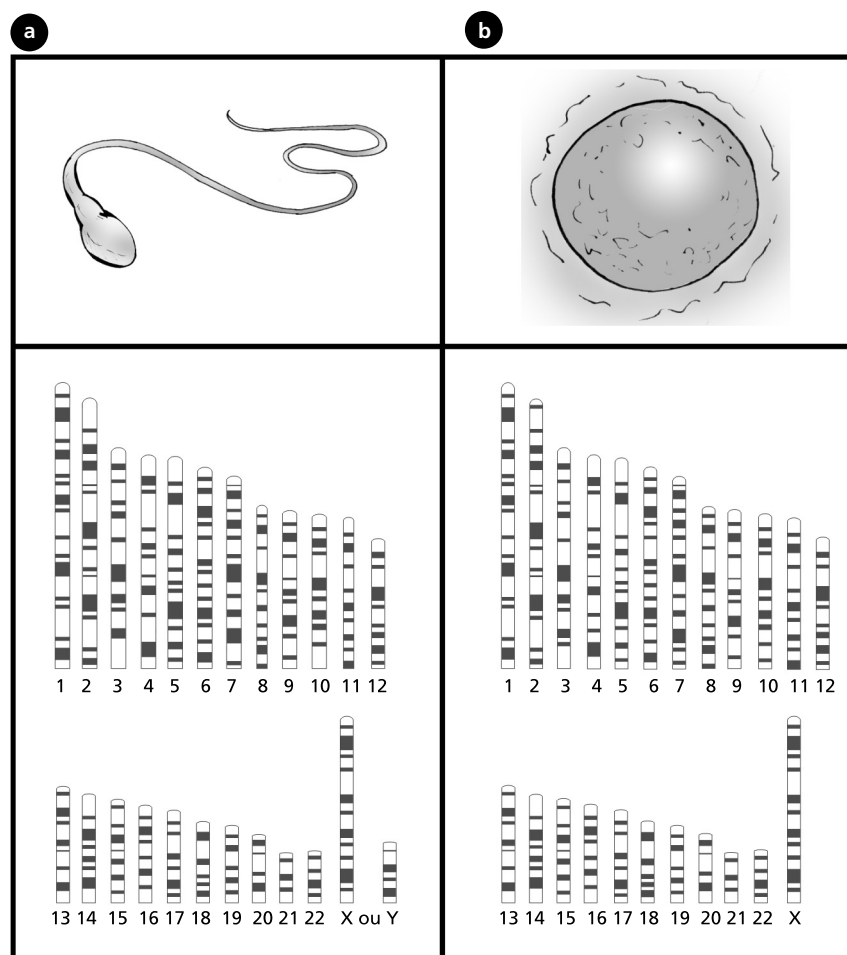


Além do material genético contido no núcleo (**genoma nuclear**), as mitocôndrias também contêm DNA. O **genoma mitocondrial** humano contém 16.569 pares de base de DNA, incluindo 37 genes que codificam algumas das proteínas e RNAs envolvidos na atividade mitocondrial. As células humanas podem conter milhares de mitocôndrias; logo, milhares de cópias do genoma mitocondrial. Esse genoma é herdado praticamente só da mãe. Isso porque, durante a formação do zigoto, o espermatozóide contribui com seu genoma nuclear, mas não o mitocondrial. Por sua vez, o óvulo contribui com seu genoma nuclear e com seu genoma mitocondrial, que é transmitido somente através do citoplasma do óvulo materno. Na Aula 12, você poderá estudar a herança de genes extranucleares com mais detalhes.

## OS CROMOSSOMOS NAS ESPÉCIES

O genoma nuclear de uma espécie é definido como a informação genética total presente nos seus cromossomos.

Em espécies que possuem cromossomos sexuais, o número de tipos de cromossomos (ou moléculas de DNA) da espécie pode ser diferente do número de cromossomos do genoma haplóide. A espécie humana é um bom exemplo. Embora nosso **genoma haplóide** tenha 23 cromossomos (Figura 7.7), nossa espécie possui 24 tipos de cromossomos diferentes, sendo 22 tipos de cromossomos autossômicos e 2 tipos de cromossomos sexuais, o cromossomo X e o cromossomo Y.



**Figura 7.7:** Genoma haplóide na espécie humana.  
a) espermatozoide.  
b) óvulo.

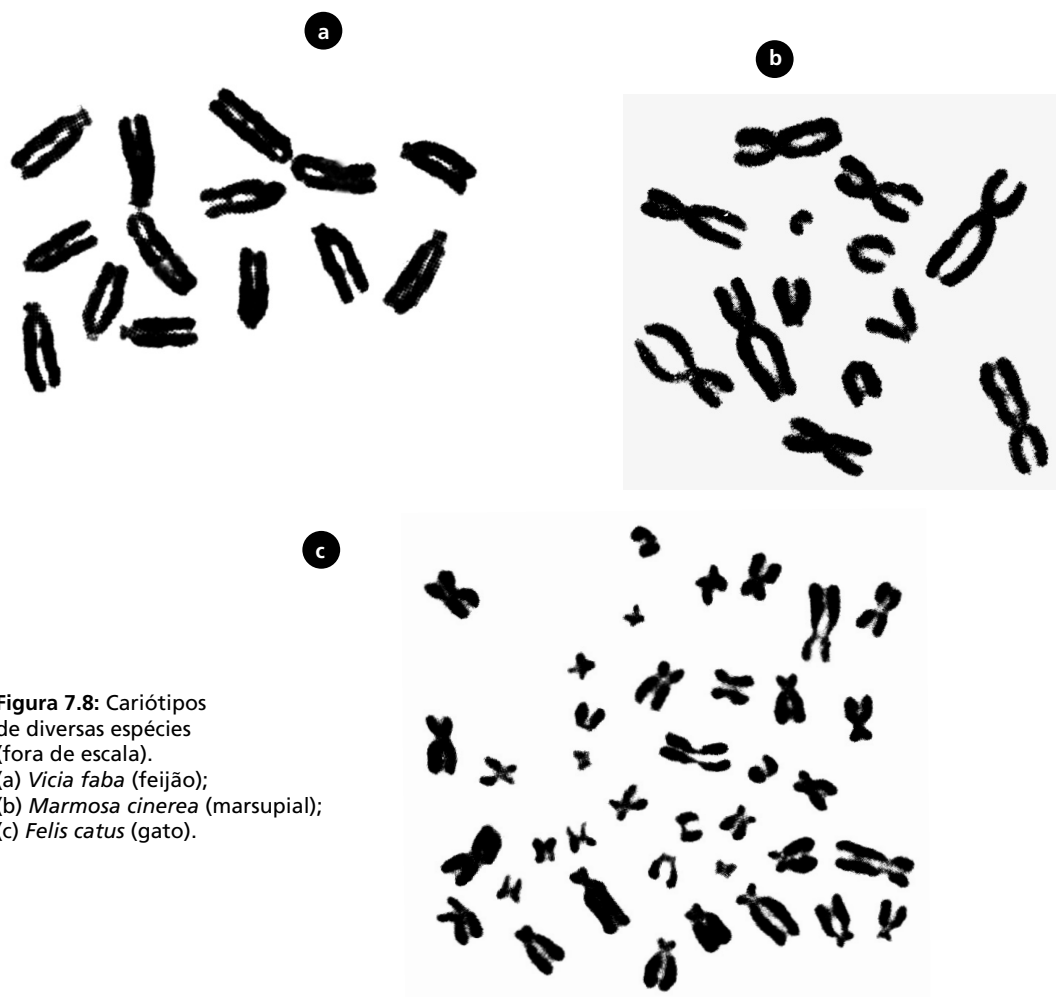
A Tabela 7.1 mostra o número de cromossomos do genoma haplóide de diversas espécies. Como você pode verificar, o número de cromossomos não está relacionado ao tamanho nem à complexidade biológica de um organismo.

**Tabela 7.1:** Número de cromossomos que constituem o genoma haplóide em algumas espécies eucariontes.

Organismo	Número haplóide de cromossomos
<b>Fungos</b>	
Levedura de padaria ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )	16
Mofo de pão ( <i>Neurospora crassa</i> )	7
<b>Plantas</b>	
Milho ( <i>Zea mays</i> )	10
Tomate ( <i>Lycopersicon esculentum</i> )	12
Feijão ( <i>Vicia faba</i> )	6
Sequóia gigante ( <i>Sequóia sempervirens</i> )	11
<b>Animais invertebrados</b>	
Mosca de frutas ( <i>Drosophila melanogaster</i> )	4
Mosquito ( <i>Anopheles culicifacies</i> )	3
Estrela-do-mar ( <i>Asterias forbesi</i> )	18
<b>Animais vertebrados</b>	
Ser humano ( <i>Homo sapiens</i> )	23
Chimpanzé ( <i>Pan troglodytes</i> )	24
Cachorro ( <i>Canis familiaris</i> )	39
Gato ( <i>Felis catus</i> )	19
Camundongo ( <i>Mus musculus</i> )	20
Sapo ( <i>Xenopus tropicalis</i> )	10

Cromossomos geneticamente equivalentes, ou seja, apresentando a mesma sequência de genes, são ditos cromossomos homólogos (do grego *homos*, igual, semelhante). Nas espécies diplóides, são cromossomos homólogos aqueles membros de um mesmo par. Apesar de possuírem os mesmos genes, os homólogos não codificam, necessariamente, a mesma informação genética. Cada um dos homólogos pode possuir um alelo diferente do mesmo gene, produzindo proteínas diferentes com efeitos distintos no organismo. Mais detalhes sobre alelos, seus produtos e sua origem serão vistos na Aula 8.

Na **Figura 7.8** são apresentados cariótipos de algumas espécies de plantas e animais. Chamamos **cariótipo** à constituição cromossômica de uma célula ou de um indivíduo. Diferentes técnicas para observação de cariótipos vêm sendo desenvolvidas e você terá oportunidade de conhecê-las melhor em aulas futuras. A técnica apresentada na **Figura 7.8** é uma das mais simples; corando os cromossomos uniformemente, ela permite que você identifique a diversidade de tamanho, forma e número de cromossomos nas diferentes espécies.



**Figura 7.8:** Cariótipos de diversas espécies (fora de escala).  
(a) *Vicia faba* (feijão);  
(b) *Marmosa cinerea* (marsupial);  
(c) *Felis catus* (gato).



## INFORMAÇÕES SOBRE A PRÓXIMA AULA

Agora você já sabe um pouco mais sobre a natureza física dos fatores de Mendel e como eles se organizam. Na próxima aula, veremos como os genes atuam dando origem ao fenótipo e como surgem variantes para um mesmo gene. Veremos também como se dá a relação de dominância entre os alelos de um mesmo gene. Enfim, o que representam, em termos moleculares, os azões (A) e azinhos (a), tão utilizados na Genética.

### RESUMO

Embora o conceito tradicional de gene esteja em discussão, de forma geral, podemos dizer que cada gene é um segmento de uma molécula de DNA que contém as informações necessárias para a produção de um RNA ou de uma proteína. Diversos genes se distribuem ao longo das moléculas de DNA que constituem o genoma de um organismo. Cada molécula de DNA está associada a uma série de proteínas, formando o que chamamos cromossomos.

Durante a intérfase das células de organismos eucariotos, os cromossomos se apresentam como longos fios, formando uma massa onde não se consegue identificar cada cromossomo individualmente.

Ainda na intérfase, as células que entrarão em divisão duplicam seu material genético. A duplicação dos cromossomos ocorre no período S da intérfase e corresponde à replicação das moléculas de DNA que formam esses cromossomos. Quando a célula entra em processo de divisão, cada filamento que compõe o cromossomo (cromátide) enrola-se sobre si mesmo, tornando-se progressivamente mais curto e grosso, até assumir o aspecto de um bastão compacto. Cada cromátide condensa-se independentemente de sua irmã, de modo que, na célula em divisão, pode-se visualizar cada cromossomo constituído por dois bastões unidos pelo centrômero.

Chamamos genoma a um conjunto completo de cromossomos da espécie. Os organismos podem conter em suas células somáticas um, dois, três ou mais conjuntos de cromossomos.

## ATIVIDADE 1: CONSTRUINDO UM MODELO DE CÉLULA INTERFÁSICA

A. Vamos imaginar uma espécie hipotética, **diplóide com  $2n = 6$  cromossomos**. Você deverá construir um modelo que represente **o núcleo de uma célula somática** de um indivíduo dessa espécie **no período G1 da intérfase**. Considere ainda as características listadas abaixo para a construção do seu modelo:

1. Os cromossomos serão denominados cromossomo 1; cromossomo 2 e cromossomo 3. O cromossomo 1 é o maior de todos e **metacêntrico**; o cromossomo 2 tem tamanho intermediário e é **submetacêntrico** e o cromossomo 3 é o menor e **acrocêntrico**;
2. O cromossomo 1 possui 4 **genes**, denominados A, B, C e D; o cromossomo 2 possui 4 genes, denominados E, F, G e H; e o cromossomo 3 possui 2 genes, denominados I e J;
3. Os genes A e B estão em um dos **braços do cromossomo 1** e os genes C e D no outro braço;
4. O gene E está no braço curto do cromossomo 2 e os genes F, G e H estão no braço longo desse mesmo cromossomo;
5. Os genes I e J estão no braço longo do cromossomo 3;
6. O indivíduo cujo núcleo será representado é **homozigoto dominante** para os genes A, C, F e J; é **homozigoto recessivo** para os genes B e E e **heterozigoto** para todos os outros genes. Os **alelos** dominantes de cada gene serão representados por letras maiúsculas e os recessivos por letras minúsculas.

Como sugestão para a construção do seu modelo você poderá utilizar o seguinte material:

- 1 bolinha de isopor oca de cerca de 4cm de diâmetro cortada ao meio;
- 50cm de lã ou barbante;
- etiquetas de cerca de 0,5cm x 1cm;

A bolinha de isopor representará o núcleo, delimitado pela **membrana nuclear**. Os fios de lã ou barbante serão usados na representação dos **cromossomos**. E as etiquetas delimitarão as regiões dos cromossomos onde se encontram os **genes**. Os **centrômeros** serão delimitados por um nó nos fios de lã ou barbante.

O material citado acima é só uma sugestão. Você poderá usar sua criatividade e montar seu modelo com o material que achar mais conveniente. O mais importante é que você tenha em mente que o modelo pretende ser uma representação da visão que temos sobre um determinado conceito teórico. Muitas vezes, ao construir um modelo, simplificamos o objeto ou processo a ser representado, visando priorizar a compreensão de uma idéia mais geral. Mas devemos ter sempre cuidado para que nossos modelos não induzam erros conceituais em outras pessoas que possam vir a utilizá-los.

Por isso, antes de construir seu modelo, reveja os conceitos sobre o núcleo interfásico e sobre a organização do genoma. Pense o que cada material utilizado estará representando e descreva isso, criando, além do modelo, uma folha de orientação para o entendimento do mesmo.

**B.** Imagine agora que você obteve uma preparação com os cromossomos desse indivíduo na metáfase da mitose. Desenhe o cariótipo observado.

Verifique no seu guia da disciplina quando você deverá apresentar seu modelo para discussão com seus colegas e tutores.

## **ATIVIDADE 2: MONTAGEM DE CARIÓTIPO HUMANO ( $2n = 46$ ).**

A **Figura 7.9** apresenta os cromossomos de uma célula humana obtida a partir de cultura de linfócitos. A técnica utilizada inclui as seguintes etapas:

1. Retirada de sangue;
2. Separação dos leucócitos;
3. Transferência dos leucócitos para meio de cultura contendo indutor de divisões celulares (fitohemaglutinina);
4. Cultivo das células por alguns dias;
5. Adição de colchicina para bloquear as mitoses na fase de metáfase;
6. Adição de solução hipotônica para que as células fiquem mais túrgidas (inchadas);
7. Centrifugação para precipitação dos leucócitos;
8. Coleta dos leucócitos e gotejamento sobre lâmina microscópica;
9. Coloração com Giemsa.

A partir da preparação descrita acima, uma célula foi selecionada e fotografada. Cada cromossomo está composto por duas cromátides, pois a célula estava em processo de mitose quando foi fixada. Para a análise de cariótipos, o próximo passo é recortar cada um dos cromossomos da fotografia e montá-los segundo a classificação dos cromossomos humanos. Sua tarefa será:

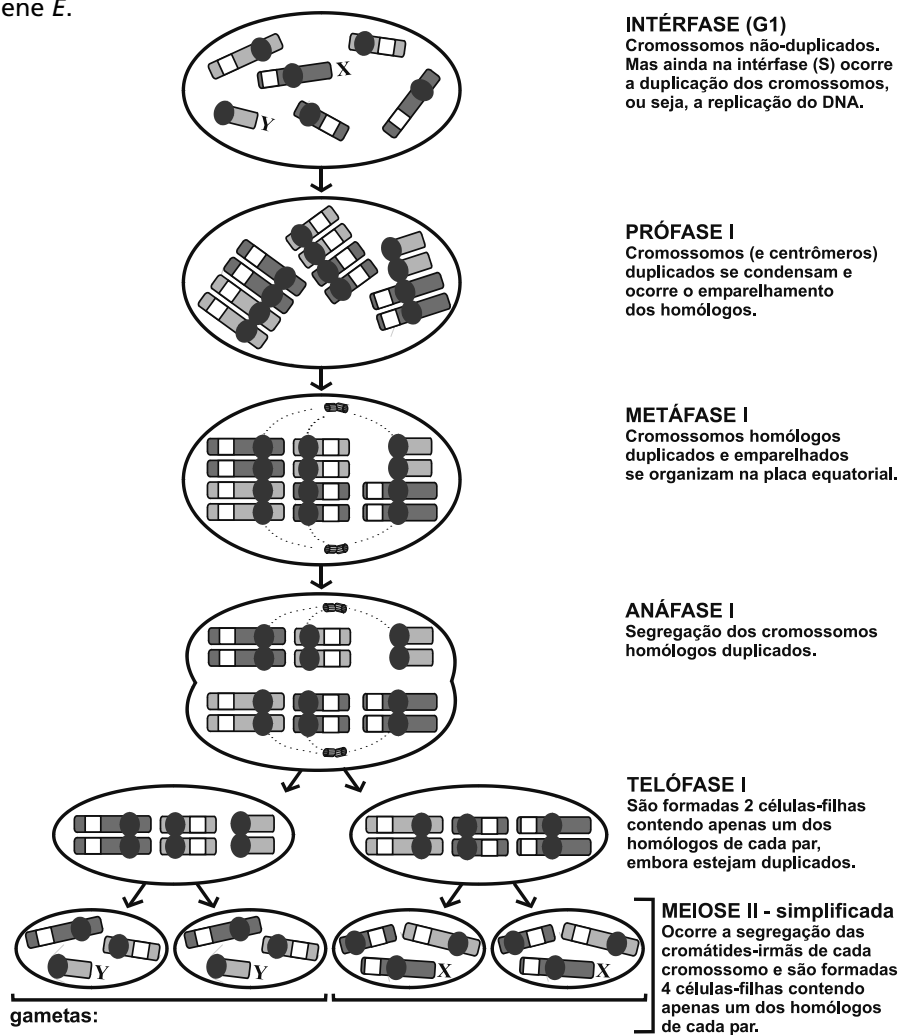
1. fazer uma pesquisa sobre como são classificados os cromossomos humanos e como são feitas as montagens de cariótipos;
2. recortar e montar, colando em uma folha de papel, os cromossomos da **Figura 7.9** segundo o padrão utilizado para montagem de cariótipo humano;
3. indicar se a célula analisada é de um indivíduo do sexo feminino ou masculino e se esse indivíduo apresenta o número de cromossomos normal da espécie humana.



**Figura 7.9:** Fotografia dos cromossomos de uma célula humana corados com solução de Giemsa na fase de metáfase da mitose.

### ATIVIDADE 3: RELACIONANDO GENES, CROMOSSOMOS E MEIOSE

1) Complete o esquema da meiose de uma célula diplóide de um macho heterozigótico para os genes *C* e *D*, localizados em cromossomos autossômicos diferentes. Além disso, no cromossomo X está localizado um alelo recessivo para o gene *E*.



2) Agora responda:

- quantos tipos de gametas foram formados ao final da meiose desta célula?
- como podem ser formados outros tipos de gametas neste mesmo indivíduo ( $CcDdX^eY$ )?

3) Indique todos os tipos de gametas que este indivíduo, com genótipo  $CcDdX^eY$ , formaria. E se fosse uma fêmea  $CcDdX^EX^e$ , que tipos de gametas seriam formados?

## Do gene ao fenótipo

AULA

8

# objetivos

Ao final desta aula, você deverá ser capaz de:

- Explicitar relações entre a Genética Mendeliana e a Biologia Molecular.
- Compreender as bases moleculares da determinação do fenótipo.
- Compreender como surgem as variações no genótipo e como estas determinam as variações no fenótipo.

### Pré-requisitos

Estrutura e Duplicação do DNA.

Mecanismo da síntese de proteínas – transcrição e tradução.

## REVENDO A TRANSCRIÇÃO E A TRADUÇÃO

Na disciplina Biologia Molecular, você terá a oportunidade de aprofundar seus conhecimentos sobre a organização molecular dos genes e os processos de transcrição e tradução. No entanto, precisamos lembrar de alguns conceitos fundamentais desses processos para entender esta aula.

Você deve se recordar que os genes são segmentos da molécula de DNA responsáveis por armazenar e transmitir as informações genéticas. De acordo com o dogma central da Biologia Molecular, a informação genética flui do DNA para o DNA (**processo de replicação**) durante sua transmissão de geração a geração e do DNA para a proteína durante sua expressão fenotípica em um organismo. A maioria dos genes contém informações para a síntese de RNA mensageiros (mRNA) — **processo de transcrição** — que, por sua vez, conterão as informações para a síntese de proteínas — **processo de tradução**.

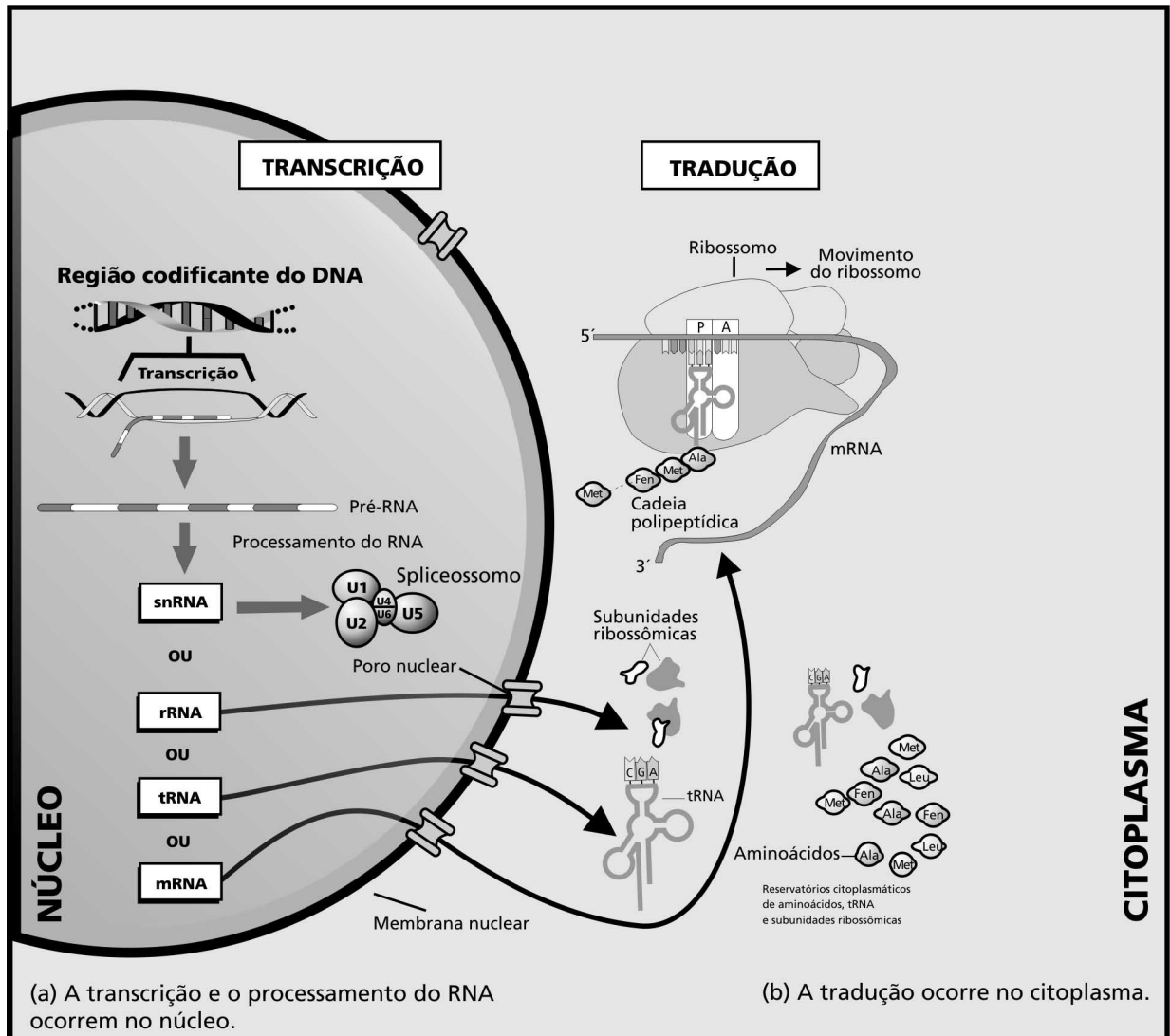
No final da década de 1950, os cientistas demonstraram a natureza tríplice do código genético – cada aminoácido de uma proteína é especificado por uma sequência de três pares de nucleotídeos no DNA. Logo em seguida, decifrou-se o código genético e demonstrou-se a correspondência entre as trincas de bases nitrogenadas do mRNA (códon) e os aminoácidos nas proteínas. O código é inequívoco, cada códon corresponde a um único aminoácido, e degenerado, pois quase todos os aminoácidos têm mais de um códon. Você encontra a tabela com o código genético no final desta aula.

DNA	...ATC ATC TTT GGT GTT ... - fita senso ...TAG TAG AAA CCA CAA ... - fita anti-senso (molde para o RNAm)
mRNA	↓ ...AUC - AUC - UUU - GGU - GUU...
PTN	↓ ... ILE- ILE- PHE- GLY- VAL...



Mas há, também, aqueles genes que codificam para RNA nucleares (snRNA), RNA transportadores (tRNA) e RNA ribossômicos (rRNA), e todos estes RNAs nunca são traduzidos.

Um resumo dos processos de transcrição e tradução está apresentado na Figura 8.1.



**Figura 8.1:** Esquema apresentando um resumo dos processos de transcrição e tradução. As estruturas não estão em escala.

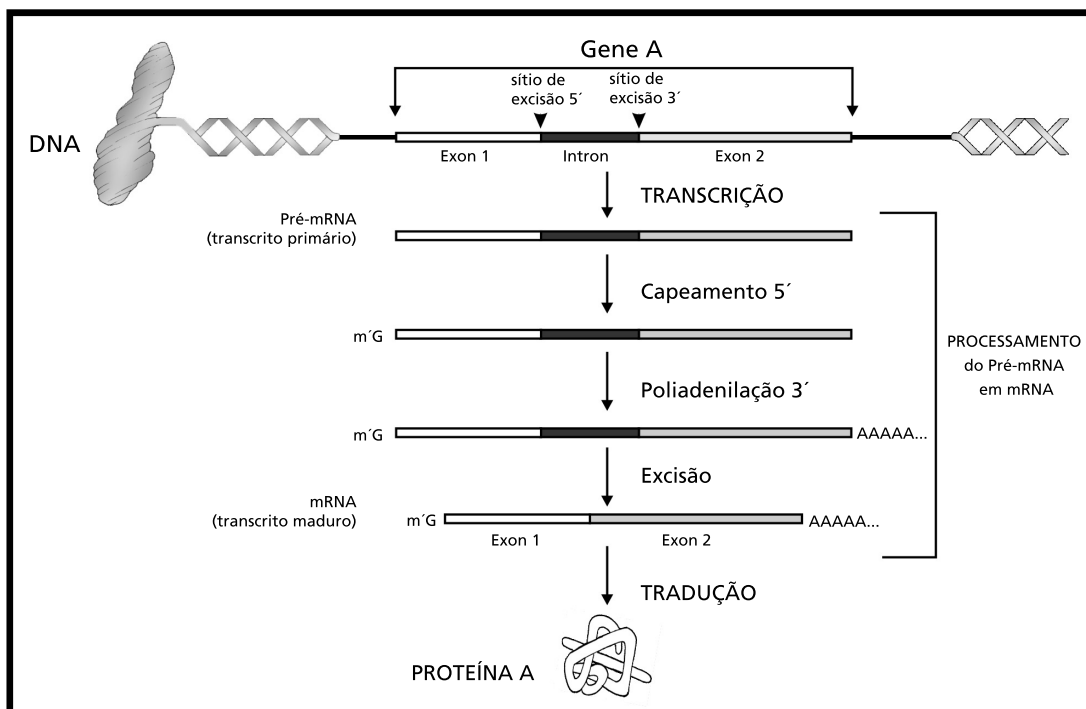


Os tRNA são pequenas moléculas de RNA que funcionam como adaptadores entre os aminoácidos e os códons do mRNA durante a tradução.

Os rRNA são componentes estruturais dos ribossomos, organelas celulares responsáveis pela tradução do mRNA em proteínas.

Os snRNA são componentes estruturais dos spliceossomos, estruturas nucleares responsáveis pela retirada dos íntrons das seqüências dos pré-mRNA.

Nos procariontes, os produtos da transcrição, **transcritos primários**, em geral, são equivalentes à molécula de mRNA a ser traduzida. Já nos eucariontes, os transcritos primários de muitos genes contêm seqüências específicas que deverão ser retiradas para a completa formação do mRNA, daí serem chamados pré-mRNA. O processamento do pré-mRNA inclui a retirada de seqüências de nucleotídeos não-codificantes, chamadas **íntrons**, que se inserem entre as seqüências codificantes chamadas **éxons** dos genes. A remoção dos íntrons é realizada por estruturas macromoleculares chamadas **spliceossomos** (do inglês *splicing*). Além da excisão dos íntrons, o processamento do pré-mRNA em mRNA inclui modificações em suas duas extremidades: o capeamento da extremidade 5' e a poliadenilação da extremidade 3'.



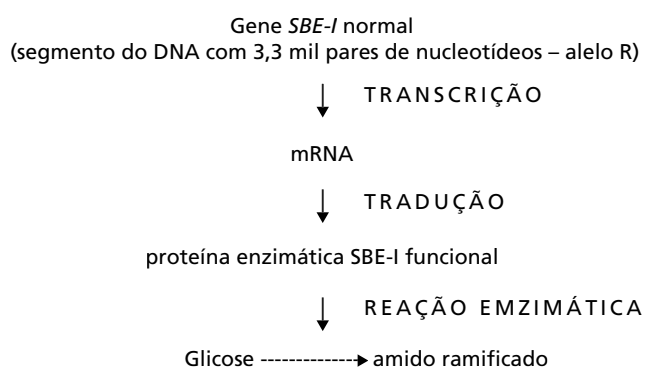
**Figura 8.2:** Processamento do pré-mRNA em mRNA, incluindo a excisão de seqüências de íntrons e modificações nas duas extremidades dos transcritos primários.

Como resultado da tradução do mRNA, temos a síntese de **polipeptídeos** (seqüências de aminoácidos ligados por uniões peptídicas). Um ou mais polipeptídeos associados formam macroestruturas que chamamos **proteínas**. As proteínas exercem inúmeras funções na célula, podendo participar da estrutura de organelas ou do controle das reações químicas (proteínas enzimáticas ou, simplesmente, **enzimas**). A função de uma proteína é, em última análise, determinada por sua seqüência de aminoácidos (aa), que, como vimos, depende da seqüência de nucleotídeos de seu gene correspondente. Mudanças na seqüência de nucleotídeos do DNA podem alterar a seqüência de aa, causando a perda ou modificação da função da proteína.

## REVISITANDO AS ERVILHAS DE MENDEL

Voltando às ervilhas estudadas por Mendel, hoje sabemos que a espécie *Pisum sativum* é uma espécie diplóide, com  $2n = 14$  cromossomos. Isto significa que esta espécie possui 7 tipos de cromossomos ou moléculas de DNA diferentes que se apresentam em dose dupla. Em um desses cromossomos, há um gene responsável por determinar a característica textura da semente. Mas, como isso acontece?

Para que as sementes sejam lisas, parte substancial da glicose contida nos cotilédones deve ser transformada em moléculas de amido grandes e ramificadas. A síntese do amido ramificado depende de uma proteína enzimática chamada SBE-I (do inglês *Starch-Branching Enzyme*). E a síntese desta enzima depende da transcrição e tradução de um segmento de DNA, com 3.300 pares de nucleotídeos, localizado em uma região específica de um dos cromossomos da ervilha. Chamaremos essa versão do gene que condiciona a síntese da enzima SBE-I funcional de alelo **R**.

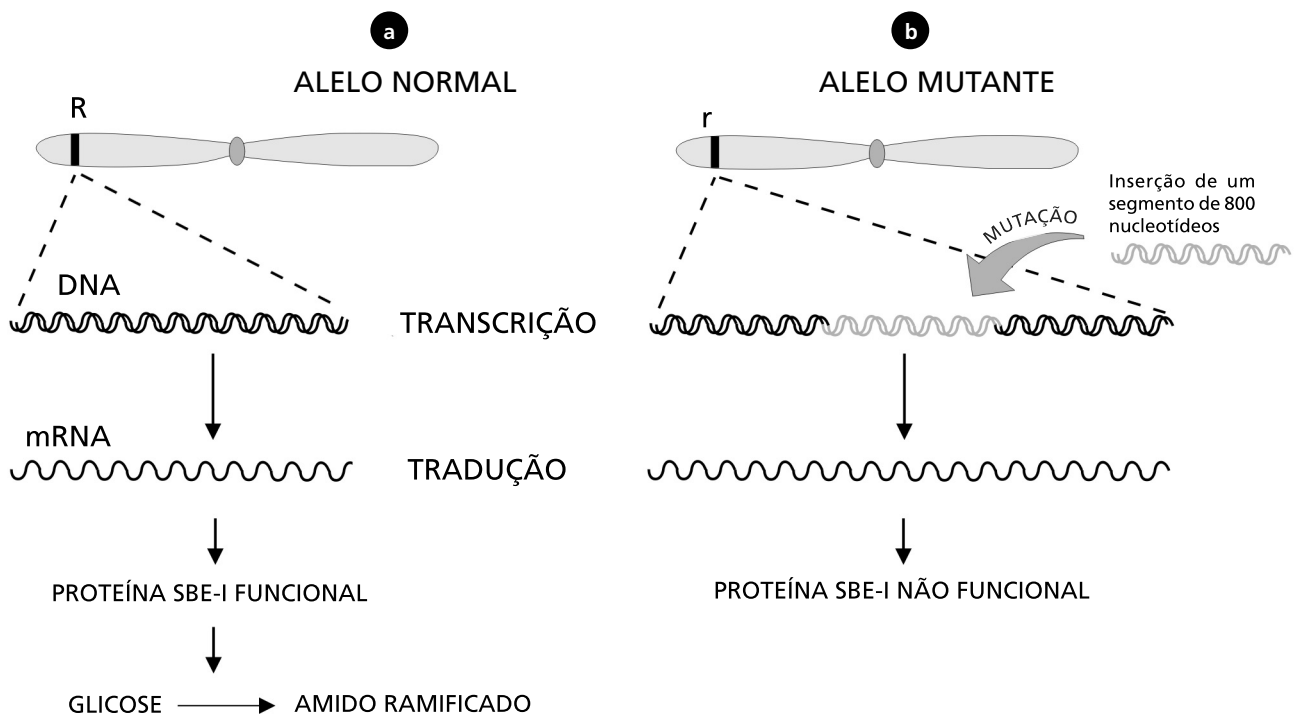
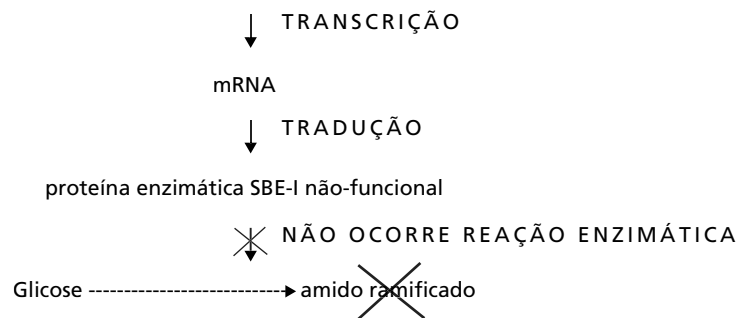


#### ALELO

O termo **alelo** é usado para identificar versões diferentes de um mesmo gene, ou seja, pequenas variações de um segmento de DNA.

Mas há uma outra versão para este gene, pois esse segmento de DNA pode ter sua sequência de nucleotídeos alterada pela inserção de 800 pares de nucleotídeos. Essa forma alterada do gene não produz a enzima SBE-I funcional, sendo um **ALELO** não funcional desse gene que chamaremos alelo r (Figura 8.3).

Gene *SBE-I* com a inserção de 800 nucleotídeos em sua sequência (segmento do DNA com 4.100 pares de nucleotídeos – alelo r)



**Figura 8.3:** Origem molecular da alteração da forma da semente de ervilha. O fenótipo rugoso resulta da inserção de uma cadeia de nucleotídeos no gene que codifica a proteína SBE-I, responsável pela síntese de amido ramificado a partir da glicose. (a) alelo normal; (b) alelo mutante.

As plantas com sementes rugosas possuem genótipo **rr**. Isto é, os dois cromossomos do par de homólogos que possui a sequência de DNA que codifica a proteína SBE-I possuem a versão **r** deste gene. Já vimos que o alelo **r** produz uma proteína que não é capaz de catalisar a reação que transforma a glicose no amido ramificado, o que resulta num acúmulo de sacarose, aumentando a pressão osmótica no interior das células dos cotilédones. Conseqüentemente, as células dos cotilédones absorvem e acumulam grande quantidade de água durante seu desenvolvimento. Com o amadurecimento das sementes, há perda de grande quantidade de água, o que provoca o enrugamento de sua casca.

As plantas que possuem em seu genótipo pelo menos uma cópia do alelo **R** (**RR** ou **Rr**), a versão do gene capaz de sintetizar a enzima SBE-I funcional, sintetizam o amido ramificado e têm nas células dos cotilédones pressão osmótica menor, não acumulando tanta água. Quando amadurecem, seus cotilédones perdem muito pouca água, mantendo-se praticamente com o mesmo tamanho e, por isso, não enrugam sua casca. Note que nesse caso, a presença de um único alelo **R** produz a quantidade suficiente da enzima para que a reação de transformação de glicose em amido ramificado ocorra nos níveis necessários para que a forma da semente seja lisa (Figura 8.4).

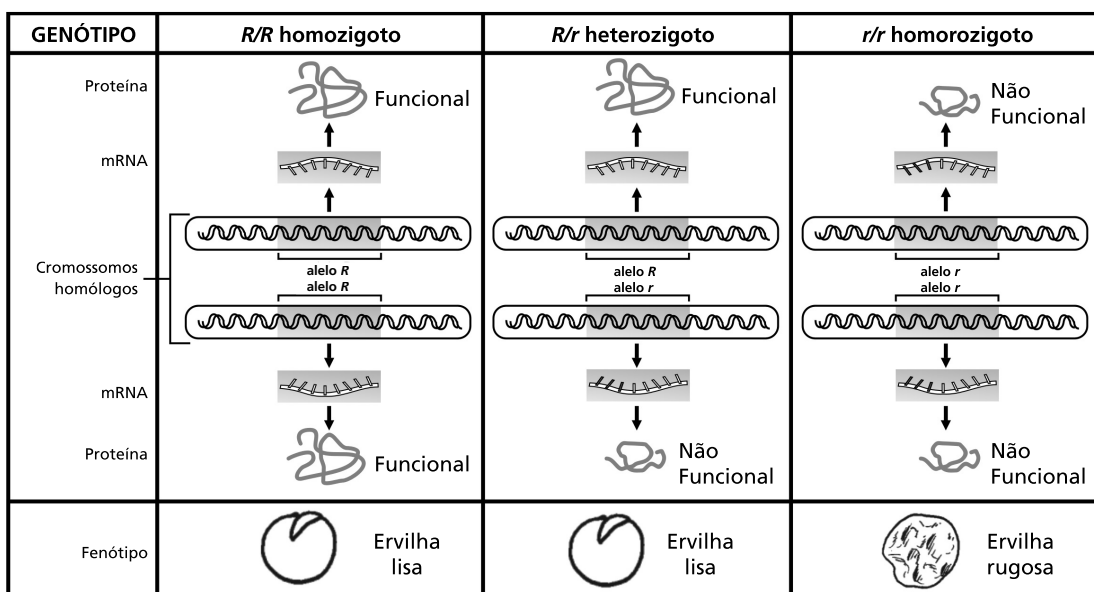


Figura 8.4: As bases moleculares dos fatores de Mendel.

## COMO SURGEM NOVOS ALELOS?

No exemplo da textura da semente em ervilha, usamos as letras **R** e **r** para nomear os dois alelos responsáveis pela determinação da variação dessa característica. Vimos que a diferença entre estes alelos está na diferença entre a sequência de nucleotídeos do segmento de DNA que codifica a enzima *SBE-I*. O alelo **r** possui 800 pares de base a mais do que o alelo **R** na sua sequência. Bhattacharya e colaboradores, em 1990, publicaram um trabalho no qual mostram que esta diferença teve origem na inserção de um **elemento de transposição** no gene *SBE-I*, resultado no alelo **r** a partir do alelo **R**. Dizemos, então, que o gene *SBE-I* sofreu uma **mutação**, ou seja, uma alteração na sua sequência de nucleotídeos.



Elementos de transposição (ou *transposons*) são segmentos de DNA que têm a propriedade de mudar de posição no genoma. Quando os elementos de transposição se movem de um local para o outro, eles podem quebrar cromossomos ou mutar genes, tendo assim um importante significado genético.

O primeiro relato sobre a existência de elementos de transposição foi publicado em 1948 pela cientista americana **BARBARA MCCLINTOCK**, que devotou grande parte de sua vida às pesquisas com genética de milho. A princípio suas idéias sobre a possibilidade de existirem segmentos de DNA que mudavam de lugar não foram bem aceitas. O conceito de transposição contradizia o ponto de vista estabelecido, de que os genes ocupam posições fixas nos cromossomos. Nas décadas de 1960 e 1970, elementos de transposição foram observados também em bactérias e em drosófilas, e hoje sabemos que ocorrem em muitas espécies, inclusive na espécie humana. McClintock ganhou, em 1983, o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina por seu trabalho.

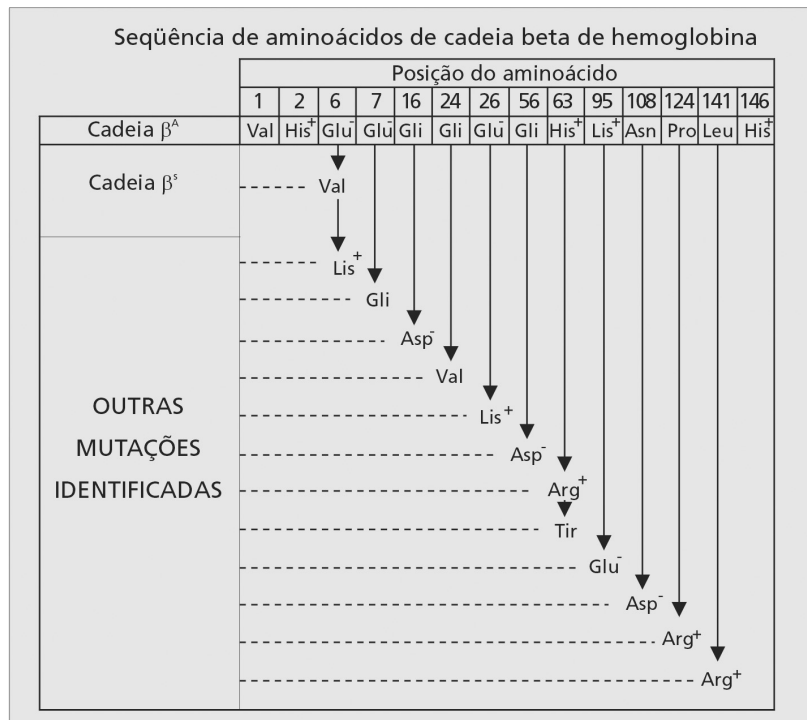
Só para não haver dúvida, nosso conhecimento atual sobre os genomas dos seres vivos confirma que os genes ocupam posições fixas nos cromossomos. Os elementos de transposição são segmentos de DNA que apresentam um comportamento particular.

Nesse caso, a mutação ocorreu devido a uma inserção, mas outros tipos de mutação podem modificar as sequências de DNA. Você poderia identificar outros processos que poderiam alterar a sequência de nucleotídeos da molécula de DNA?

Vejamos se você respondeu bem: a sequência de nucleotídeos do DNA de um gene pode ser alterada por:

1. **inserção** ou adição de um ou mais pares de nucleotídeos;
2. **deleção** ou perda de um ou mais pares de nucleotídeos;
3. **substituição** de um ou mais pares de nucleotídeos.

Qualquer mutação que ocorra dentro de um determinado gene produzirá um alelo novo deste gene. Os genes podem possuir múltiplos alelos, como é o caso do gene que codifica a proteína da molécula de hemoglobina (Figura 8.5).

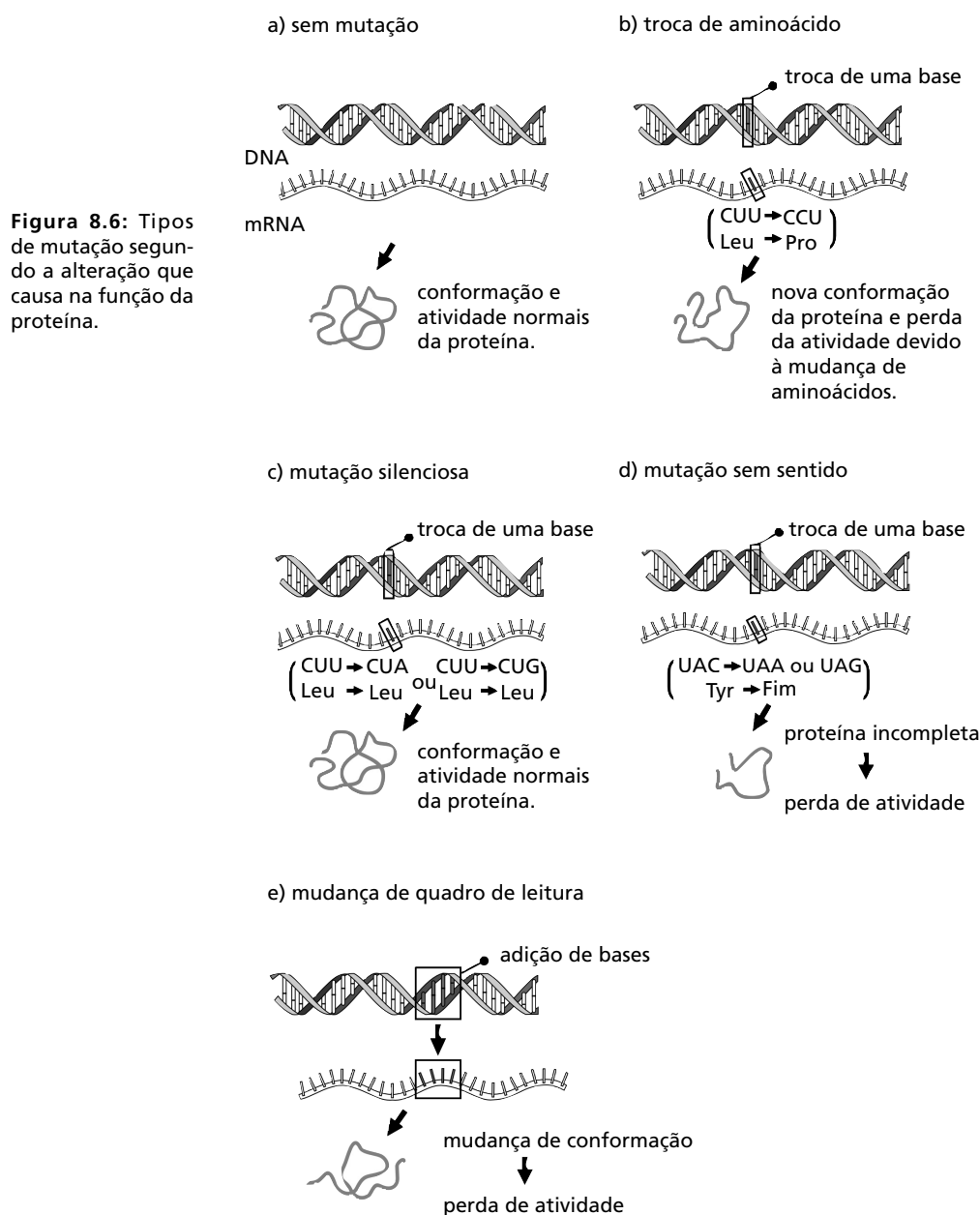


**Figura 8.5:** Exemplos de seqüências de aminoácidos na cadeia  $\beta$  da hemoglobina. Cada cadeia apresenta a troca de um aminoácido quando comparada à cadeia  $\beta^A$  que compõe a Hemoglobina A (HbA — normal). Todos os exemplos apresentados resultam da substituição de um par de bases na seqüência de nucleotídeos do gene que codifica a proteína  $\beta$ . Assim, cada uma dessas mutações deu origem a um novo alelo do gene para a cadeia  $\beta$ .

Nesse gene, a mutação mais conhecida é a que causa a anemia falciforme (ou sickle-cell anemia) na espécie humana. Se compararmos o DNA do alelo que codifica a cadeia beta normal ( $\beta^A$ ) e o alelo que codifica a cadeia mutante ( $\beta^S$ ) que causa a sickle-cell anemia, verificaremos que a diferença entre elas resume-se na substituição de um único par de nucleotídeo, entre os 438 pares que codificam essa cadeia polipeptídica. Na região do DNA que codifica o sexto aminoácido, a trinca de bases é CTC no alelo normal e CAC no alelo sickle-cell. Verifique na tabela do código genético que esta substituição da timina por adenina causa a substituição de um ácido glutâmico por uma valina na seqüência de aminoácidos da proteína.

## OS EFEITOS DAS MUTAÇÕES NA FUNÇÃO DAS PROTEÍNAS

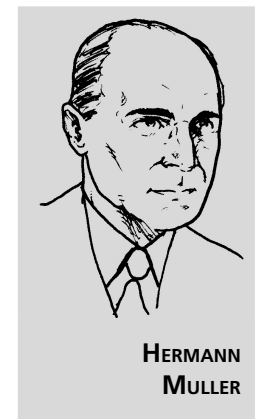
Nem toda variação no DNA (mutação) resulta em variação no fenótipo. Por exemplo, pode ocorrer uma substituição de um nucleotídeo que não resulte em mudança na sequência de aminoácidos da proteína a ser codificada. Dê outra olhada na tabela do código genético e você verá que o código é degenerado, ou seja, há mais de uma trinca de bases que codificam um mesmo aminoácido.





Outra possibilidade é quando, mesmo havendo a substituição de um ou mais aminoácidos, a proteína continua desempenhando perfeitamente a sua função. A mudança do aa pode ocorrer, por exemplo, numa região da proteína que não seja fundamental para a sua atividade. A **Figura 8.6** apresenta as possibilidades de alteração da função de uma proteína quando seu gene correspondente sofre mutação.

O geneticista Hermann Muller propôs um sistema de classificação para os alelos mutantes segundo as alterações que causam em relação à função desempenhada pelo alelo normal do gene. Segundo o sistema de classificação proposto por **MULLER**, os alelos podem ser:



1. Hipomórficos, quando a mutação causa uma diminuição da função do gene em relação ao alelo normal.
2. Amórficos, quando a mutação, embora mantenha a capacidade do alelo produzir um RNA ou proteína, causa a perda da função do gene.
3. Nulos, quando a mutação elimina a capacidade do alelo para produção do RNA ou proteína codificada pelo gene. Todo alelo nulo é um alelo amórfico, mas nem todo alelo amórfico é um alelo nulo. Para sabermos se um alelo amórfico é também um alelo nulo, precisamos fazer um teste capaz de detectar a presença física do produto do gene, ou seja, da proteína ou do RNA.
4. Hipermórficos, quando a mutação causa o aumento da função do gene em relação ao seu alelo normal.
5. Neomórficos, quando a mutação produz uma nova função.
6. Antimórficos, quando a mutação produz uma função antagônica à função desempenhada pelo alelo original.

As três primeiras classes incluem alelos onde há perda de função, enquanto nas três últimas a mutação cria alelos que apresentam ganho de função em relação ao alelo original. Um alelo classificado como amórfico pode ser ou não um alelo nulo.

Não se preocupe em memorizar esses nomes, mas sim em entender o que cada uma das classes apresentadas representa em termos das alterações de função das proteínas correspondentes.

## AS RELAÇÕES DE DOMINÂNCIA ENTRE ALELOS DO MESMO GENE

**Dominância** é a relação entre dois alelos de um mesmo gene, que é definida pelo fenótipo de indivíduos heterozigóticos para esses dois alelos.

No estudo realizado por Mendel, para os sete caracteres analisados, os alelos apresentavam uma relação de **dominância completa**. Ou seja, o fenótipo das plantas heterozigóticas era idêntico ao das homozigóticas para um dos alelos.

Há casos em que o fenótipo do heterozigoto é intermediário em relação aos dois homozigotos, daí dizermos que há uma **dominância incompleta**. Um exemplo de dominância incompleta é o caso do gene que determina a cor da flor em *Mirabilis jalapa*. Um dos alelos conhecidos desse gene ( $A_1$ ) condiciona a cor vermelha à flor e o outro alelo ( $A_2$ ), a cor branca. Os indivíduos heterozigóticos ( $A_1A_2$ ) possuem flor de cor rosa.

Um ponto que em geral causa confusão é a diferença entre os conceitos de dominância incompleta e **codominância**. Vamos ver se conseguimos resolver isso. Dizemos que há codominância quando somos capazes de perceber, no heterozigoto, o fenótipo expresso pelos dois alelos em questão. A maior parte dos exemplos de codominância ocorre quando estamos analisando características cujo fenótipo está relacionado diretamente com a identificação da proteína codificada pelo gene. Ainda não está claro?

Vamos ao exemplo clássico, grupos sanguíneos. O sistema sanguíneo ABO em seres humanos é controlado por um gene (Gene I), que possui vários alelos. Dentre estes alelos, existe o alelo  $I^A$ , que produz o antígeno específico A e o alelo  $I^B$ , que produz o antígeno específico B. Os homozigotos  $I^AI^A$  só produzem proteínas do tipo A, o fenótipo desses indivíduos para o sistema ABO é grupo sanguíneo A. Da mesma forma os homozigotos  $I^BI^B$  são do grupo sanguíneo B. Os heterozigotos  $I^AI^B$  produzem os dois tipos de proteínas, mas não é só isso, somos capazes de identificar estes produtos isoladamente, por isso dizemos que esses alelos apresentam codominância. Os heterozigotos  $I^AI^B$  são do grupo sanguíneo AB. No caso do gene que codifica os antígenos do sistema ABO, costuma-se identificar a diferença entre o produto do alelo  $I^A$  (antígeno A) e do alelo  $I^B$  (antígeno B) através de reações antígeno-anticorpo, uma alternativa à técnica de eletroforese.

Há um outro caso em que os indivíduos heterozigóticos têm fenótipo mais extremo do que ambos os homozigotos. Neste caso, dizemos que a relação entre os alelos é de **sobredominância**. Em *Arabidopsis thaliana*, uma planta muito usada como modelo experimental em Genética, observou-se que há um gene cujo alelo mutante **an** em homozigose produz o fenótipo plantas anãs. Mas as plantas heterozigóticas portadoras de um alelo normal (**An**) e um alelo mutante (**an**) possuem um tamanho maior do que as homozigóticas (**AnAn**).

### **ALELOS DE UM MESMO GENE PODEM APRESENTAR DIFERENTES RELAÇÕES DE DOMINÂNCIA**

Vejamos um exemplo de como alelos de um mesmo gene podem apresentar diferentes relações de dominância.

Um dos genes que condiciona a cor dos olhos em *Drosophila melanogaster* está localizado no cromossomo X e é denominado gene *white*. O alelo normal ou selvagem (**w<sup>+</sup>**) deste gene codifica uma proteína que está relacionada à deposição de pigmentos nos olhos das drosófilas. As drosófilas normais possuem olhos vermelho-escuros, resultado da deposição de dois pigmentos, o pigmento vermelho e o pigmento marrom. Existem, no entanto, alelos mutantes desse gene que causam o aparecimento de diferentes fenótipos relacionados à variação na cor dos olhos. Dentre esses alelos estão o alelo *white* (**w**) e o alelo *white-apricot* (**w<sup>a</sup>**). A proteína codificada pelo alelo **w** perde completamente sua função e não é capaz de fazer a deposição dos pigmentos. A proteína codificada pelo alelo **w<sup>a</sup>**, embora ainda seja capaz de depositar os pigmentos, tem sua função reduzida. Resultado: os indivíduos homozigóticos para o alelo **w** possuem olhos brancos, pois não são capazes de depositar nenhuma quantidade de pigmento nos olhos. Indivíduos homozigóticos para o alelo **w<sup>a</sup>** possuem olhos de cor alaranjada.

Se usarmos a classificação de Muller, diremos que o alelo **w** é amórfico, pois ele não é capaz de realizar a função do alelo normal de pigmentação do olho, e o alelo **w<sup>a</sup>** é classificado como hipomórfico, pois, a função do gene de pigmentação do olho, embora seja mantida, é reduzida.

Quanto às relações de dominância, o alelo selvagem ( $w^+$ ) possui dominância completa em relação a estes dois genes; fêmeas heterozigóticas  $w^+w$  ou  $w^+w^a$  possuem olhos de cor vermelho-escuros. No entanto, o alelo  $w^a$  apresenta dominância incompleta em relação ao alelo  $w$ , pois fêmeas  $w^aw$  apresentam olhos com um tom de laranja mais claro do que as fêmeas homozigóticas  $w^aw^a$ .

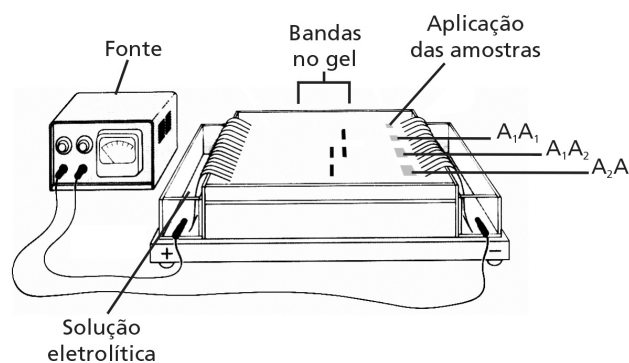
Um alelo que codifica uma proteína defeituosa é recessivo quando, em heterozigose com o alelo normal, esse último ainda é capaz de fornecer a quantidade adequada de proteína para suprir as necessidades da célula (**haplo-suficiência**). Se este não for o caso que há **haplo-insuficiência** do alelo normal. No nosso exemplo, o alelo normal ( $w^+$ ) é capaz de suprir as necessidades para que a cor dos olhos seja normal, mesmo quando em heterozigose com os alelos defeituosos; logo, há uma haplo-suficiência desse alelo.



Só para lembrar, os machos de drosófila são XY; por possuírem apenas um cromossomo X, não cabe o uso dos termos homozigótico ou heterozigótico para nos referirmos ao genótipo de genes localizados em seu cromossomo sexual X. Usamos neste caso, o termo hemizigótico, ou seja, os machos são **hemizigóticos** para este ou aquele alelo. A mesma observação serve para qualquer espécie que apresente sistema semelhante de determinação cromossômica do sexo.

### Como podemos identificar diretamente a proteína codificada pelo gene?

A técnica conhecida como eletroforese (do grego *phóresis*, migração) permite separar moléculas com cargas e/ou pesos moleculares diferentes. Para isso, deve-se colocar as amostras a serem testadas em uma das extremidades de um gel e aplica-se a este gel uma corrente elétrica. As proteínas irão migrar mais ou menos rápido segundo seu peso molecular e sua carga elétrica, que dependem da seqüência dos aminoácidos. Após a migração, a posição de cada molécula pode ser identificada, indicando possíveis diferenças ou semelhanças entre as amostras. A técnica de eletroforese é usada também para separar moléculas de DNA e RNA.



**Figura 8.7:** Representação esquemática de um gel de eletroforese onde amostras de indivíduos com diferentes genótipos foram analisadas. Note que os indivíduos homozigóticos formam apenas uma banda na corrida eletroforética, enquanto o heterozigoto forma duas. Isto se dá porque nos homozigotos os dois alelos formam proteínas idênticas. Já os heterozigotos possuem dois alelos diferentes e, conseqüentemente, podem formar proteínas com diferenças em suas seqüências de aminoácidos.

## ALGUNS EXEMPLOS DAS BASES MOLECULARES DE ALGUMAS DOENÇAS GENÉTICAS NA ESPÉCIE HUMANA

### A fibrose cística

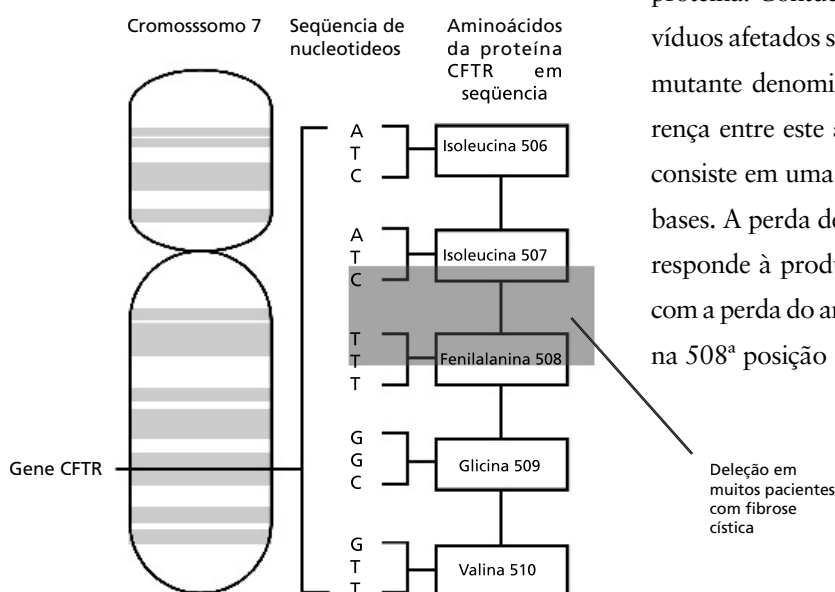
A fibrose cística (FC) ou mucoviscosidade é uma doença hereditária onde um alelo defeituoso de um único gene é responsável por disfunções em diversos órgãos do organismo, como pulmões, fígado, pâncreas, intestinos e trato reprodutivo. A principal causa dessas disfunções é a obstrução dos ductos em diversos órgãos por secreções de viscosidade muito aumentada. Os indivíduos afetados por essa doença se caracterizam ainda por apresentar uma alta concentração de sais no suor e, em geral, morrem sufocados pelo espesso muco que obstrui suas vias respiratórias.

A FC é uma doença **autossômica recessiva**. Isso significa que o gene cujo alelo mutante causa esta doença está localizado em um cromossomo autossômico e, para que uma pessoa seja afetada, suas duas cópias do gene devem ser defeituosas. O gene cuja mutação causa a FC (Gene *CFTR*) está localizado no braço longo do cromossomo 7. Uma pessoa que leva o alelo normal do gene em um de seus cromossomos e um alelo defeituoso no cromossomo homólogo não apresenta a doença. Neste caso, como nos exemplos do gene para a textura da semente de ervilha e da cor dos olhos da drosófila, dizemos que há uma haplo-suficiência, ou seja, a presença de um único alelo normal produz a quantidade suficiente de proteína para prover o funcionamento normal da célula e, conseqüentemente, o fenótipo normal do indivíduo.

Mas qual a causa primária da fibrose cística?

Como vimos, a FC é uma doença monogênica. Isso indica que a causa primária deve ser um defeito ou falta das funções de uma proteína. Nesse caso, a doença tem como causa primária a inativação de uma proteína que controla a passagem de íons através da membrana celular nos tecidos secretores. A perda do canal protéico por onde passam os íons causa um desbalanço das concentrações de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ , levando à produção do muco muito espesso e da obstrução dos ductos nos diversos órgãos.

**Figura 8.8:** Localização de gene cuja mutação causa a doença fibrose cística, no braço longo do cromossomo 7. A perda dos três pares de bases marcados em cinza resulta na remoção do aminoácido fenilalanina na proteína correspondente. Consulte a tabela do código genético e verifique a sequência de aminoácidos na proteína normal e na mutante.

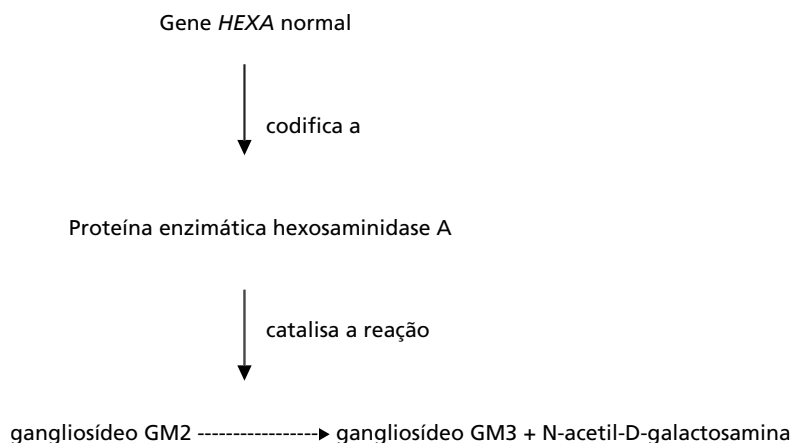


Já foram detectados mais de 1000 alelos com diferentes mutações que causam a perda da função dessa proteína. Contudo, a maioria dos indivíduos afetados são portadores do alelo mutante denominado  $\Delta F508$ . A diferença entre este alelo e o alelo normal consiste em uma deleção de 3 pares de bases. A perda desses nucleotídeos corresponde à produção de uma proteína com a perda do aminoácido fenilalanina na 508ª posição (Figura 8.8).

## A Doença de Tay-Sachs

As crianças homozigóticas para o alelo mutante que causa a doença de Tay-Sachs são normais ao nascimento, mas após alguns meses tornam-se hipersensíveis a barulhos e desenvolvem pontos vermelhos na retina do olho. Entre seis meses e um ano após o nascimento, começam a sofrer uma progressiva degeneração neurológica que rapidamente leva ao retardo mental, cegueira, surdez e perda geral do controle de funções corpóreas. A morte, em geral, ocorre entre três e quatro anos de idade. Na maioria das populações mundiais, o alelo que causa a doença de Tay-Sachs é raro; no entanto, entre a população de judeus *ashkenazi* da Europa Central o número de crianças que nasce com a doença é de cerca de 1 em 3.600 e o número de adultos heterozigóticos portadores do alelo mutante é de cerca de 1 em 30.

A mutação que causa a doença de Tay-Sachs está no gene *HEXA*, que codifica a enzima hexosaminidase A. Essa enzima atua clivando o complexo lipídeo gangliosídeo  $G_{M2}$  em um gangliosídeo menor ( $G_{M3}$ ) e em N-acetil-D-galactosamina.

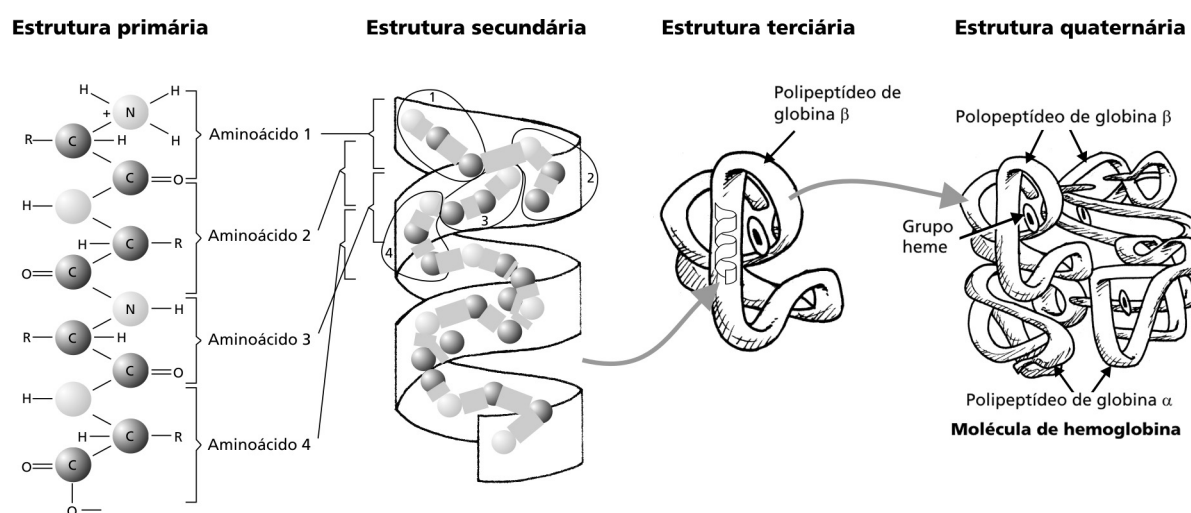


A função do gangliosídeo  $G_{M2}$  é revestir as células nervosas, isolando-as de eventos que ocorrem nas células vizinhas e acelerando a transmissão dos impulsos nervosos. Na ausência da enzima que o degrada, há excesso de  $G_{M2}$  que se acumula na célula.

O acúmulo de lipídeos complexos na célula nervosa bloqueia sua ação, levando à deterioração do sistema nervoso e à paralisia.

## A anemia falciforme

A hemoglobina é uma proteína responsável pelo transporte de gás oxigênio em nosso corpo. Ela consiste tipicamente em dois pares diferentes de cadeias polipeptídicas. Na hemoglobina normal do adulto (Hemoglobina A - HbA), essas cadeias são designadas  $\alpha$  (alfa) e  $\beta$  (beta). As quatro cadeias se organizam formando uma estrutura globular com a fórmula  $\alpha^2\beta^2$ , onde o índice  $^A$  indica que as cadeias polipeptídicas  $\alpha$  e  $\beta$  são do tipo normal e o índice  $_2$ , que estão representadas em dose dupla (**Figura 8.9**). A cadeia  $\alpha$  é codificada por um gene localizado no cromossomo 16, enquanto o gene que codifica a cadeia  $\beta$  está no cromossomo 11.



**Figura 8.9:** Os quatro níveis de organização da hemoglobina humana – estrutura primária, secundária, terciária e quaternária da proteína, com destaque para a cadeia  $\beta$ .



A anemia falciforme (do latim *falcis*, foice) ou siclemia (do inglês *sickle*, foice) é uma doença hereditária, caracterizada por uma severa anemia, freqüentemente fatal. Como já vimos, este tipo de anemia é causada por uma mutação na cadeia beta da hemoglobina que resulta na mudança de um ácido glutâmico por uma valina na posição 6. Essa cadeia mutante é denominada  $\beta^S$  e a hemoglobina que possui é a Hemoglobina S (HbS), cuja fórmula é  $\alpha_2\beta_2^S$  (Tabela 8.1). As hemoglobinas alteradas tendem a se agregar, formando massas em forma de bastão que distorcem as hemácias para a forma de foice. Essas hemácias deformadas não se deslocam com facilidade pelos finos capilares sangüíneos, causando danos a diversos tecidos, principalmente ossos e rins. Além disso, as hemácias deformadas rompem-se com facilidade.

**Tabela 8.1:** Os três possíveis genótipos quanto aos dois alelos,  $\beta^A$  e  $\beta^S$ , seus respectivos fenótipos e as relações de dominância entre estes alelos. Observe que o conceito de dominância é relativo, dependendo do que estamos considerando como o fenótipo.

Genótipo	Fenótipo quanto à composição das moléculas de hemoglobina	Fenótipo quanto à forma das hemácias em condições normais de oxigênio	Fenótipo quanto à forma das hemácias em condições de baixa concentração de oxigênio
$\beta^A\beta^A$	$\alpha_2\beta_2^A$ (HbA)	forma normal	forma normal
$\beta^A\beta^S$	$\alpha_2\beta_2^A$ , $\alpha_2\beta_2^S$ (HbA e HbS) e $\alpha_2\beta^A\beta^S$	forma normal	deformação intermediária
$\beta^S\beta^S$	$\alpha_2\beta_2^S$ (HbS)	forma acentuada de foice	forma acentuada de foice
Relação de dominância entre os alelos	codominância	dominância completa	dominância incompleta

Com as aulas que vimos até aqui esperamos que você se sinta familiarizado com a organização do genoma e com os processos de expressão e transmissão da herança biológica. Esperamos também que você consiga estabelecer as relações entre as Leis de Mendel e os processos celulares.

## INFORMAÇÃO SOBRE A PRÓXIMA AULA

A nossa próxima aula será uma introdução à metodologia de análise genética na espécie humana.

### RESUMO

Os genes são segmentos da molécula de DNA responsáveis por armazenar e transmitir as informações genéticas. O DNA serve de molde para a fabricação de um RNA - **transcrição**, o qual pode conter informação para síntese de uma proteína - **tradução**. As proteínas podem ter funções estruturais ou enzimáticas, sendo estas determinadas pela seqüência de aminoácidos da proteína.

A seqüência de nucleotídeos do DNA pode ser alterada (mutação) por: inserção, deleção ou substituição de um ou mais pares de nucleotídeos. As mutações no DNA podem causar modificações na seqüência de aminoácidos da proteína correspondente com perda ou modificação de sua função. Contudo, nem toda variação no DNA resulta em variação no fenótipo. Qualquer mutação que ocorra dentro de um determinado gene produzirá um alelo novo deste gene.

Chamamos de dominância a relação entre dois alelos de um mesmo gene que é definida pelo fenótipo de indivíduos heterozigóticos para esses dois alelos. Segundo as relações de dominância, os alelos podem apresentar: dominância completa, dominância incompleta, codominância ou sobredominância.

Um alelo que codifica uma proteína defeituosa é recessivo quando, em heterozigose com o alelo normal, esse último é capaz de fornecer a quantidade adequada de proteína para suprir as necessidades da célula (haplo-suficiência). O conceito de dominância é relativo, dependendo do que estamos considerando como o fenótipo.

## EXERCÍCIOS

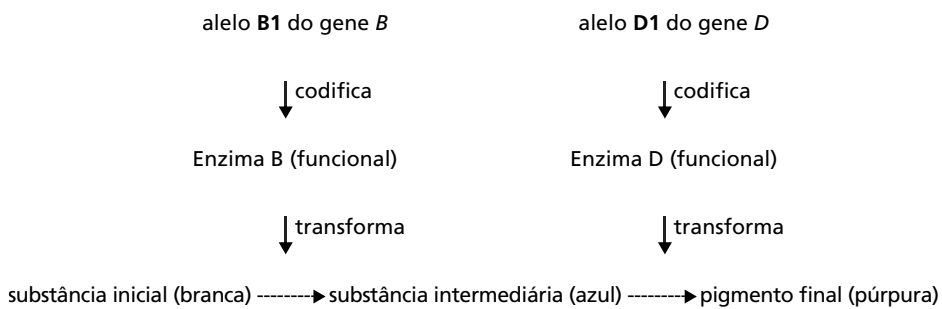
1. Na aula passada, você iniciou a construção de um glossário. Continue esta atividade incluindo agora as palavras em negrito no texto desta aula.

2. Preencha os espaços em branco nas frases usando o termo abaixo mais apropriado.

- |             |                    |              |
|-------------|--------------------|--------------|
| (a) alelo   | (e) heterozigótico | (i) diplóide |
| (b) loco    | (f) homozigótico   | (j) haplóide |
| (c) gene    | (g) dominância     |              |
| (d) mutação | (h) codominância   |              |

- 2.1. (    ) pode ser definido como a porção do cromossomo (um segmento da molécula da hereditariedade) que produz um efeito detectável no indivíduo.
- 2.2. Uma alteração hereditária em uma característica é chamada (    ).
- 2.3. Cada uma das formas detectáveis de um (    ) é chamada (    ).
- 2.4. A posição que um determinado (    ) ocupa no cromossomo é seu (sua) (    ).
- 2.5. O zigoto, e conseqüentemente o indivíduo, resultante da união de gametas portadores de um mesmo tipo de alelo é chamado (    ).
- 2.6. O zigoto, e conseqüentemente o indivíduo, resultante da união de gametas portadores de alelos diferentes de um mesmo gene é denominado (    ).
- 2.7. O fenômeno de um alelo de um gene mascarar o efeito de um outro alelo do mesmo gene é chamado (    ).
- 2.8. No cruzamento entre um indivíduo com um caráter hereditário dominante e outro com o caráter recessivo, todos os descendentes apresentaram o caráter dominante. Pode-se dizer, portanto, que, muito provavelmente, o tipo parental dominante é (    ).
- 2.9. Em um cruzamento entre um indivíduo com um caráter hereditário dominante e outro com o caráter recessivo, foram produzidos descendentes com o caráter dominante e descendentes com o caráter recessivo. Esse resultado permite concluir que o tipo parental dominante é (    ).
- 2.10. Um indivíduo que apresenta em suas células apenas um alelo de cada gene é (    ).
- 2.11. Um indivíduo que apresenta em suas células um par de alelos de cada gene é (    ).

3. Em ervilhas doces, a síntese do pigmento púrpura nas pétalas é controlada por dois genes, *B* e *D*. O alelo normal do gene *B*, alelo **B1**, codifica a enzima B que participa da primeira etapa da via metabólica de síntese do pigmento púrpura. O alelo **D1** do gene *D* codifica a enzima D, que participa da segunda etapa da via.



- Que cor você espera que tenha a pétala de uma planta homozigótica para uma mutação recessiva que impeça a primeira reação?
  - Que cor você espera que tenha a pétala de uma planta homozigótica para uma mutação recessiva que impeça a segunda reação?
  - Qual o genótipo das plantas citadas em a e b, segundo os dois genes em questão? Escolha o símbolo para os alelos mutantes recessivos.
4. Imagine que, ao dosar a enzima codificada pelo gene *E*, em *Drosophila melanogaster*, um pesquisador observou os seguintes resultados, dependendo do genótipo dos indivíduos:

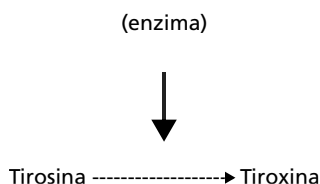
Homozigotos selvagens (normais) = 20 unidades da enzima;

Homozigotos para um alelo mutante = 0 unidades da enzima;

Heterozigotos = 10 unidades da enzima.

O pesquisador observou também que as moscas heterozigóticas tinham o mesmo fenótipo das homozigóticas mutantes. Interprete esses resultados.

5. Normalmente o hormônio do crescimento (tiroxina) é produzido a partir da seguinte reação:



Se a enzima que catalisa essa reação apresentar uma deficiência, o indivíduo passa a apresentar uma doença conhecida como cretinismo, uma síndrome rara que consiste no crescimento lento, alargamento da tireóide e retardo mental. Sabendo que o alelo normal que codifica a enzima em questão é haplo-suficiente, você espera que essa doença seja herdada com um fenótipo recessivo ou dominante?

### ATIVIDADE 1

Além do sistema de grupos sanguíneos ABO, existem outros sistemas sanguíneos na espécie humana. Faça uma pesquisa sobre a genética da determinação de pelo menos três desses sistemas, incluindo o sistema ABO. Para cada sistema, procure descobrir a posição cromossômica do gene, o número de alelos já identificados, a relação de dominância entre os alelos e, se possível, a diferença molecular entre os alelos e como funcionam estes genes. Envie sua pesquisa ao tutor conforme a data indicada no guia do aluno. Esta e outras pesquisas futuras podem ser feitas através do material disponível no pólo, em outras bibliotecas e, também, na Internet.

### ATIVIDADE 2

A doença de Huntington (DH) é uma doença monogênica que se caracteriza pela degeneração das células nervosas. Diferente da fibrose cística, a DH tem **herança autossômica dominante**. Assim, basta uma cópia do gene conter o alelo mutante para o indivíduo apresentar a doença. Faça uma pesquisa e procure obter informações sobre essa doença, principalmente no que se refere às bases moleculares de sua causa.

## APÊNDICE

**Tabela 8.2:** O código genético. Cada trinca de nucleotídeos (ou códon) refere-se à sequência de nucleotídeos do mRNA e carrega a informação para que o respectivo aminoácido seja adicionado à proteína em construção. Marcadas em cinza estão as trincas de iniciação (AUG) e término (UAA, UAG e UGA) da tradução de qualquer proteína. O nome de cada aminoácido está abreviado da seguinte maneira: fenilalanina (Phe), leucina (Leu), isoleucina (Ile), metionina (Met), valina (Val), serina (Ser), prolina (Pro), treonina (Thr), alanina (Ala), tirosina (Tyr), histidina (His), glutamina (Gln), asparagina (Asn), lisina (Lys), ácido aspártico (Asp), ácido glutâmico (Glu), cisteína (Cys), triptofano (Trp), arginina (Arg), glicina (Gly).

		Segunda letra da trinca (códon)					
Primeira letra da trinca (códon)		U	C	A	G		
	U	UUU] Phe UUC] UUA] Leu UUG]	UCU] UCC] Ser UCA] UCG]	UAU] Tyr UAC] UAA] fim UAG] fim	UGU] Cys UGC] UGA] fim UGG] Trp	U C A G	Terceira letra da trinca (códon)
	C	CUU] CUC] Leu CUA] CUG]	CCU] CCC] Pro CCA] CCG]	CAU] His CAC] CAA] Gln CAG]	CGU] CGC] Arg CGA] CGG]	U C A G	
	A	AUU] AUC] Ile AUA] AUG] Met	ACU] ACC] Thr ACA] ACG]	AAU] Asn AAC] AAA] Lys AAG]	AGU] Ser AGC] AGA] Arg AGG]	U C A G	
	G	GUU] GUC] Val GUA] GUG]	GCU] GCC] Ala GCA] GCG]	GAU] Asp GAC] GAA] Glu GAG]	GGU] GGC] Gly GGA] GGG]	U C A G	

# Introdução à Genética Humana: análise de características monogênicas

## AULA 9

### objetivos

Ao final desta aula, você deverá ser capaz de:

- Identificar as principais formas de transmissão dos genes nas famílias humanas.
- Construir heredogramas.
- Estabelecer os critérios utilizados para reconhecer os diferentes padrões de herança monogênica através de heredogramas.
- Aplicar as leis da probabilidade para cálculo de riscos associados às questões genéticas.

### Pré-requisitos

Recore os fundamentos de probabilidade: leis da adição e multiplicação e também distribuição binomial – probabilidades binomiais.

#### **POLIMORFISMO GENÉTICO**

O conceito de polimorfismo genético refere-se à frequência dos alelos de um determinado gene em uma população. Diz-se que um gene apresenta polimorfismo quando este possui pelo menos dois alelos normais na população, tendo o alelo mais raro uma frequência superior a 1%.

Na espécie humana, por exemplo, a característica forma do lóbulo (ou lobo) da orelha (solto ou preso) é determinada por um gene que possui pelo menos dois alelos, sendo o alelo que determina o estado solto dominante sobre o que determina o estado preso. Estes dois alelos estão em alta frequência na população, o que pode ser constatado pela alta frequência de indivíduos com cada um dos tipos de fenótipos. Dizemos então que o gene que condiciona a forma do lóbulo de orelha é polimórfico e, também, que esta característica é polimórfica na população humana. Muitas das características em diversas espécies são polimórficas.

Tão logo as leis que governam a transmissão da herança biológica foram descobertas, procurou-se estender os estudos da Genética à espécie humana. Porém existem algumas peculiaridades no estudo dos padrões de herança em seres humanos decorrentes da inadequação de nossa espécie como material experimental. Ao contrário de espécies como as ervilhas ou as drosófilas, a espécie humana apresenta: pequeno número de indivíduos na prole; longo tempo de geração; e impossibilidade de manejar acasalamentos. Assim, embora as leis que regem a transmissão da herança em ervilhas ou humanos possam ser semelhantes, os métodos utilizados para seus estudos são diferentes. O estudo da herança de caracteres na espécie humana constitui um ramo especial da Genética conhecido como **Genética Humana**.

A Genética Humana se tornou uma área de particular interesse dos cientistas por sua importância na prática clínica, através de seu papel na etiologia (origem) de vários distúrbios. Muitos genes humanos foram identificados através de um distúrbio clinicamente significativo causado por um alelo mutante desse gene. Praticamente qualquer doença é resultado da ação combinada de genes e do ambiente, embora o papel relativo de cada um desses fatores possa variar. Os principais distúrbios causados total ou parcialmente por fatores genéticos podem ser de três tipos: monogênicos, cromossômicos ou multifatoriais.

Nesta aula nos concentraremos no estudo das características com herança monogênica, analisando exemplos relacionados tanto a distúrbios quanto a **POLIMORFISMOS GENÉTICOS** na espécie humana. Características multifatoriais, ou seja, condicionadas pela interação de vários genes e destes com o ambiente, serão estudadas em aulas futuras, bem como alguns dos distúrbios causados pela variação do número ou estrutura dos cromossomos humanos.

Nos estudos da determinação do padrão de herança de características humanas não podemos realizar cruzamentos experimentais. As análises são feitas a partir do levantamento do histórico familiar, o que permite avaliar se uma determinada característica é ou não hereditária e de que modo é herdada. Esse levantamento é feito a partir de uma representação gráfica denominada **heredograma** (do latim *hereditarius*), também conhecida como **genealogia**, **árvore genealógica** ou **pedigree**.



## A CONSTRUÇÃO DE HEREDOGRAMAS

Na construção de heredogramas usamos símbolos para os indivíduos de uma família e suas relações de parentesco. A Figura 9.1 apresenta a simbologia usada na construção de heredogramas e a Figura 9.2 apresenta o exemplo de um heredograma.

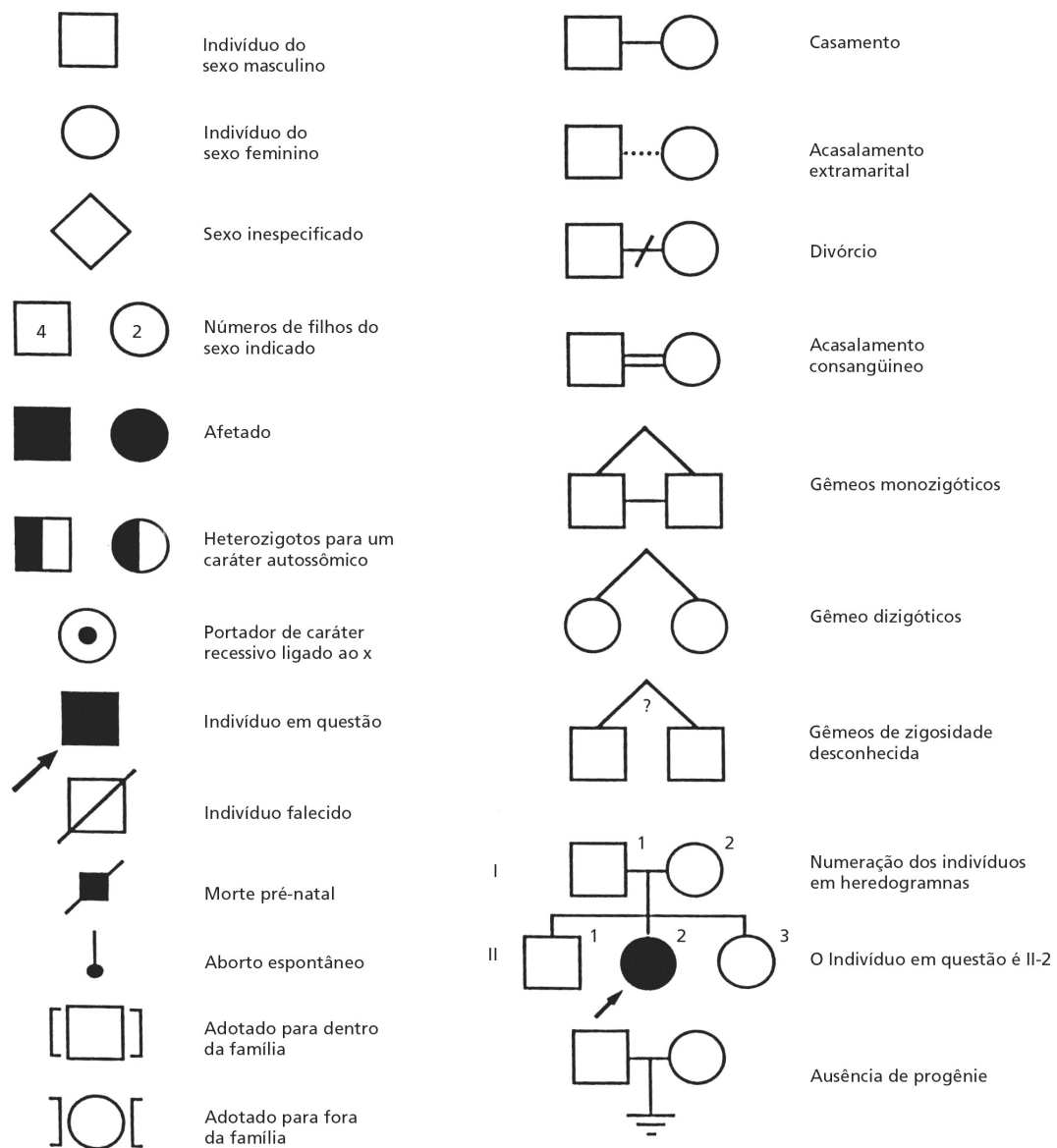
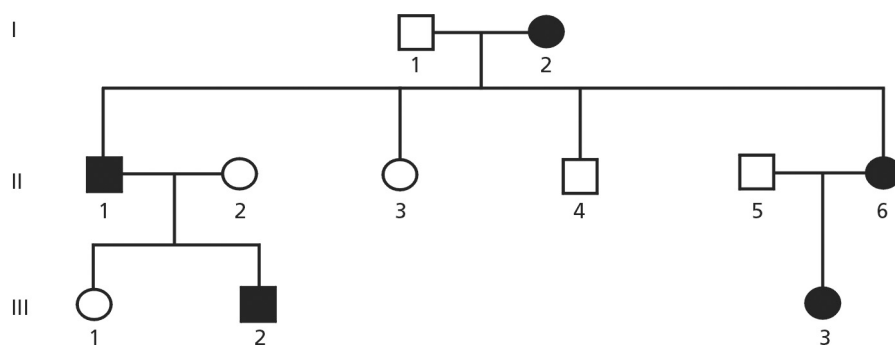


Figura 9.1: Símbolos usados nos diagramas de heredogramas.



**Figura 9.2:** Heredograma de uma família. Os símbolos em negrito representam indivíduos afetados por uma anomalia genética

## Atividade

### EXPRESSIVIDADE VARIÁVEL

Diz-se do alelo que não se manifesta exatamente da mesma forma em todos os indivíduos que o possuem.

### PENETRÂNCIA INCOMPLETA

Diz-se do alelo que, mesmo estando presente, pode ou não se manifestar no indivíduo cujo genótipo deveria expressá-lo fenotipicamente.

Procure construir o heredograma de sua família quanto à característica forma do lóbulo de orelha. Seja rigoroso na utilização dos símbolos, inclua o maior número possível de indivíduos e procure determinar os seus genótipos.

Ao fazer esta atividade, você verá que para alguns indivíduos a classificação entre solto ou preso é muito fácil de ser feita, mas para outros nem tanto. Uma outra coisa que eventualmente acontece é o aparecimento de casos não explicáveis a partir do fenótipo dos pais.

Estes casos podem ser explicados pelo fato da ação gênica ser, mais ou menos, afetada por fatores biológicos ou físicos do ambiente, que podem resultar na **EXPRESSÃO VARIÁVEL** dos alelos de um gene ou na sua **PENETRÂNCIA INCOMPLETA**. Nós voltaremos a estes conceitos na Aula 11 e veremos também como analisar genealogias que apresentem estes e outros fenômenos. No momento, basta saber que você não deve se assustar caso seu heredograma apresente algum resultado inesperado.

## ANÁLISE DE HEREDOGRAMAS E OS PADRÕES DE HERANÇA MONOGÊNICA

A fim de estabelecer o padrão de transmissão de uma característica, a primeira etapa é a construção do heredograma. A análise do padrão apresentado pelo heredograma permite que se determine o padrão mais provável de transmissão da herança para a característica em questão.

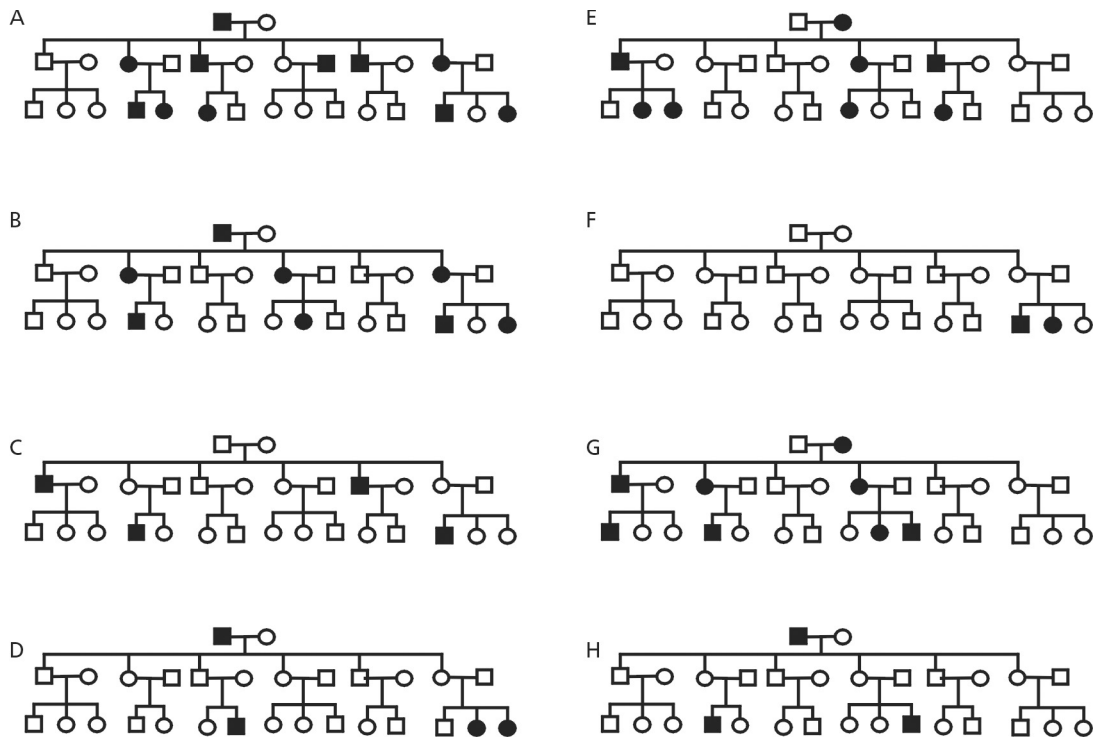
Muitas vezes ficamos inclinados a fazer isso através de tentativa e erro, considerando cada um dos padrões de herança possíveis (autossômica dominante, autossômica recessiva, ligada ao X dominante, ligada ao X recessiva) e, para cada uma das possibilidades, tentando ajustar os genótipos dos indivíduos da família. Essa, sem dúvida, não é a melhor, nem a forma mais elegante de analisarmos um heredograma.

Então, como proceder? Vamos olhar os heredogramas como um todo e procurar padrões que nos indiquem o tipo de herança mais provável. No **Quadro 9.1** estão algumas dicas sobre os diferentes padrões de herança que facilitam o seu reconhecimento.

**Quadro 9.1:** Critérios para avaliação do padrão de herança de características monogênicas em heredogramas

<p><b>Autossômica recessiva</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Frequências aproximadamente iguais de machos e fêmeas afetados.</li> <li>2. Quase sempre o traço pula gerações.</li> <li>3. O traço pode aparecer em irmãos sem estar presente em seus pais.</li> </ol>	<p><b>Autossômica dominante</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Frequências aproximadamente iguais de machos e fêmeas afetados.</li> <li>2. Em geral, o traço aparece em todas as gerações.</li> <li>3. Pelo menos um dos pais de um indivíduo afetado é afetado</li> </ol>
<p><b>Ligada ao X recessiva</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. O traço é mais comum nos homens do que nas mulheres.</li> <li>2. Não há transmissão de pai para filho.</li> <li>3. Todas as filhas de um homem afetado são portadoras do alelo mutante.</li> </ol>	<p><b>Ligada ao X dominante</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Normalmente, todas as filhas de um homem afetado serão afetadas.</li> <li>2. Não há transmissão de pai para filho.</li> </ol>

Agora, baseado no exposto no **Quadro 9.1**, você pode tentar determinar o tipo de herança mais provável para os traços apresentados em negrito nos heredogramas da **Figura 9.3**. Procure fazer isso observando o padrão geral do *pedigree* e não através de tentativa e erro. As respostas estão no final desta aula.



**Figura 9.3:** Heredogramas apresentando a herança de diversas características.

## APLICAÇÃO DOS CÁLCULOS DE PROBABILIDADES À GENÉTICA HUMANA

Nas famílias humanas, o número de filhos produzidos por um casal é tipicamente pequeno. Conseqüentemente, as proporções fenotípicas em geral se desviam significativamente de suas expectativas teóricas.

Vamos tomar um exemplo hipotético. Suponha um casal onde ambos os cônjuges sejam heterozigóticos para um gene que possui dois alelos, F e f, sendo o alelo F dominante sobre o alelo f e condicionador do fenótipo normal. Os indivíduos que apresentam o alelo f em homozigose são afetados por uma determinada doença.

Nosso conhecimento sobre a segregação dos alelos durante a formação dos gametas nos permite dizer que cada um dos membros deste casal formará  $\frac{1}{2}$  de seus gametas portando o alelo recessivo f e  $\frac{1}{2}$  portando o alelo dominante F. Como a fecundação ocorre ao acaso, se pudéssemos obter os zigotos resultantes da fecundação de todos os gametas produzidos por este casal observaríamos que:  $\frac{1}{4}$  seria homozigótico FF e normal;  $\frac{1}{2}$  seria heterozigótico Ff e, também, normal e  $\frac{1}{4}$  seria homozigótico ff e afetado.

**Tabela 9.1:** Probabilidades esperadas na prole de um casal heterozigótico para o gene F.

Gametas da Mãe Gametas do Pai	1/2 F	1/2 f
1/2 F	1/4 FF normal	1/4 Ff normal
1/2 f	1/4 fF normal	1/4 ff afetado

Da mesma forma, se o casal tiver quatro filhos esperamos que 3 sejam normais e 1 afetado, certo? Não, errado. Existem cinco possibilidades distintas:

- 1) 4 normais;
- 2) 3 normais e 1 afetado;
- 3) 2 normais e 2 afetados;
- 4) 1 normal e 3 afetados;
- 5) 4 afetados.

Intuitivamente, o segundo resultado parece ser o mais provável, pois está de acordo com a proporção mendeliana 3:1. Mas esta não é a forma correta de procedermos nesta análise. Ao analisarmos esta questão, devemos tratar cada nascimento como um evento independente para o cálculo da probabilidade. Ou seja, ao considerarmos um nascimento, a probabilidade de a criança em questão ser normal é de  $\frac{3}{4}$ . Se considerarmos os quatro nascimentos, a probabilidade de cada criança ser normal é de  $\frac{3}{4}$ , mas a probabilidade de as quatro crianças serem normais será  $\frac{3}{4} \times \frac{3}{4} \times \frac{3}{4} \times \frac{3}{4} = (\frac{3}{4})^4 = 81/256$  (lembre-se da regra da multiplicação). De modo semelhante, a probabilidade de uma criança ser afetada será de  $\frac{1}{4}$  e a probabilidade de as quatro crianças serem afetadas será de  $(\frac{1}{4})^4 = 1/256$ .

Até aqui tudo bem, mas qual a probabilidade de o casal ter uma das quatro crianças afetada, independente do sexo da mesma? Novamente temos mais de uma possibilidade:

- 1) a primeira criança a nascer ser a afetada e as outras três serem normais (ANNN);
- 2) a segunda criança a nascer ser a afetada e as outras três serem normais (NANN);
- 3) a terceira criança a nascer ser a afetada e as outras três serem normais (NNAN);
- 4) a quarta criança a nascer ser a afetada e as outras três serem normais (NNNA).

Vamos, então, calcular a probabilidade para a possibilidade 1 ( $P(ANNN)$ ), ou seja, a primeira criança ser a afetada e a segunda não ser afetada e a terceira não ser afetada e a quarta não ser afetada:  $\frac{1}{4}$  (= probabilidade da primeira ser afetada)  $\times \frac{3}{4}$  (= probabilidade da segunda ser normal)  $\times \frac{3}{4}$  (= probabilidade da terceira ser normal)  $\times \frac{3}{4}$  (= probabilidade da quarta ser normal) =  $27/256$ . Da mesma forma, podemos calcular as probabilidades para as outras três possibilidades ( $P(NANN)$ ,  $P(NNAN)$ ,  $P(NNNA)$ ). Em todos os casos, a probabilidade será a mesma,  $27/256$ . Finalmente, a probabilidade de um dos filhos do casal ser afetado pela doença, não importando se o primeiro, **ou** o segundo, **ou** o terceiro **ou** o quarto é igual a soma das probabilidades para cada uma das possibilidades, ou seja:  $27/256 + 27/256 + 27/256 + 27/256 = 4 \times (27/256) = 108/256$  (regra da adição).

Agora é a sua vez. Calcule a probabilidade de o casal ter apenas uma das quatro crianças normais.

O resultado seria:  $P(NAAA) + P(ANAA) + P(AANA) + P(AAAN) = 4 \times (3/256) = 12/256$ . Na Tabela 9.2 você pode conferir as probabilidades associadas a todas as possibilidades de fenótipo para os quatro filhos do casal no exemplo em questão.

**Tabela 9.2:** Probabilidades associadas ao fenótipo dos 4 filhos de um casal heterozigótico para um gene autossômico cujo alelo recessivo causa uma determinada doença.

Normais	Afetados	Probabilidade
4	0	$1 \times (3/4) \times (3/4) \times (3/4) \times (3/4) = 81/256$
3	1	$4 \times (3/4) \times (3/4) \times (3/4) \times (1/4) = 108/256$
2	2	$6 \times (3/4) \times (3/4) \times (1/4) \times (1/4) = 54/256$
1	3	$4 \times (3/4) \times (1/4) \times (1/4) \times (1/4) = 12/256$
0	4	$1 \times (1/4) \times (1/4) \times (1/4) \times (1/4) = 1/256$

Será que toda essa conversa não fez você lembrar das **Probabilidades Binomiais**? É isso, podemos obter uma generalização para a estimativa das probabilidades associadas ao resultado de cruzamentos genéticos aplicando a fórmula da distribuição binomial. Isso pode ser feito sempre que a prole dos cruzamentos se segregar em duas classes distintas, por exemplo, macho ou fêmea, normal ou afetado, dominante ou recessivo.

A fórmula para calcular a probabilidade binomial de que  $x$  indivíduos da prole caiam em uma das classes é:

$$[n! / (x! y!)] p^x q^y$$

Fórmula 9.1

onde:

$n$ = número total da prole;

$x$ = número de indivíduos da prole que pertence à primeira de duas classes possíveis;

$y$ = número de indivíduos da prole que pertence à segunda de duas classes possíveis;

$p$ = probabilidade de cada indivíduo da prole pertencer à primeira das duas classes;

$q$ = probabilidade de cada indivíduo da prole pertencer à segunda das duas classes.

Não precisa se assustar. Com um exemplo tudo fica mais fácil. Voltando ao casal em que ambos eram heterozigóticos para o gene F, vamos usar a fórmula da distribuição binomial para calcular a probabilidade de, tendo 4 filhos, um desses ser afetado. Neste caso, podemos usar a probabilidade binomial, pois na prole temos duas classes possíveis, a primeira, ser normal; e a segunda, ser afetado. Temos então que:  $n = 4$ ;  $x = 3$ ;  $y = 1$ ;  $p = \frac{3}{4}$ ;  $q = \frac{1}{4}$ .

Aplicando estes valores à Fórmula 9.1 obtemos:

$$\begin{aligned} & [4! / (3! 1!)] (\frac{3}{4})^3 (\frac{1}{4})^1 = \\ & [ (4 \times 3 \times 2 \times 1) / (3 \times 2 \times 1 \times 1) ] 27/64 \times 1/4 = \\ & 4 \times 27/256 = 108/256, \\ & \text{valor que confere com o que estimamos anteriormente.} \end{aligned}$$

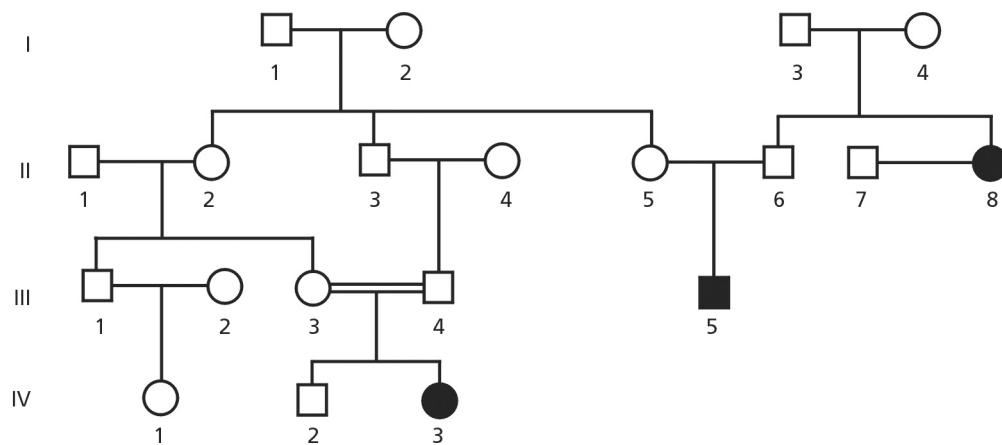
Vamos ver mais um exemplo para garantir que o assunto está entendido. Considere que um casal pretende ter três filhos e quer saber qual a probabilidade de todos serem do sexo masculino. Temos duas classes possíveis para a prole, a primeira ser do sexo masculino; a segunda, ser do sexo feminino. Aplicamos a fórmula com os valores de  $n = 3$ ;  $x = 3$ ;  $y = 0$ ;  $p = \frac{1}{2}$ ;  $q = \frac{1}{2}$ . Assim,  $[3! / (3! 0!)] (\frac{1}{2})^3 (\frac{1}{2})^0 = 27/27 \times 1/8 = 1/8$ , lembrando que  $0! = 1$  e que qualquer número elevado a zero também é igual a 1. A resposta, então, é que o casal tem uma chance de 1/8 (ou 0,125 ou 12,5% ) de, tendo três filhos, os três serem do sexo masculino.

Uma outra aplicação das leis da probabilidade em Genética Humana ocorre quando os futuros pais desejam saber se seus filhos correm risco de herdar uma determinada condição, especialmente se outros membros da família forem afetados. A avaliação do risco requer um bom conhecimento de Genética, aliado à familiaridade com probabilidades e estatística. Esta análise se inicia pela construção da genealogia da família, visando a determinar o mais provável padrão de herança e, quando possível, o genótipo dos pais.

Agora você participará do aconselhamento genético na questão a seguir. A amelogenese imperfeita por hipomaturação é uma alteração do esmalte dos dentes, em que estes se tornam pouco resistentes e sua coloração varia de branco-leite a um marrom-claro meio transparente.



O esmalte é quebradiço, desprendendo-se em pequenos fragmentos. Três casais de uma mesma família procuraram o serviço de aconselhamento genético para saber o risco de terem filhos afetados por essa anomalia, já que há casos na família. A **Figura 9.4** apresenta o heredograma da família em questão. As pessoas que solicitaram a informação foram o casal III-3 e III-4 e o casal II-7 e II-8. O terceiro casal é formado pelos indivíduos IV-1 e IV-2, que pretendem se casar, mas estão receosos quanto à probabilidade de terem filhos com a anomalia. O que você diria a cada um destes casais?



**Figura 9.4:** Heredograma de uma família que apresenta amelogênese imperfeita por hipomaturação.

A análise do heredograma permite concluir que este tipo de amelogênese imperfeita apresenta padrão de herança autossômico recessivo. Além das características já listadas no **Quadro 9.1**, observa-se ainda que o casal III-3 e III-4 são primos. O que isso tem a ver?

A maioria dos alelos dos distúrbios autossômicos recessivos está presente em portadores (heterozigotos) e não nos homozigotos. Eles podem ser transmitidos nas famílias por numerosas gerações sem jamais aparecer na forma homozigótica. De fato, acredita-se que todas as pessoas possuem pelo menos alguns alelos de distúrbios autossômicos recessivos, que em homozigose poderiam ser nocivos ou mesmo letais. A presença desses alelos recessivos é revelada, quando o portador se acasala com alguém que possua a mesma mutação, ou uma outra muta-

ção no mesmo loco, e os dois alelos deletérios são herdados por algum de seus filhos. A chance de isto acontecer é muito aumentada se os pais forem aparentados, pois numa mesma família vários indivíduos podem ser portadores do mesmo alelo mutante que é transmitido ao longo das gerações. A consangüinidade dos genitores de um paciente com distúrbio genético é uma forte evidência (embora não comprove) em favor da herança autossômica recessiva.

Voltando à análise do heredograma, os indivíduos III-3 e III-4 são heterozigóticos (**Aa**) para o alelo em questão, o que indica uma probabilidade de  $\frac{1}{4}$  (25%) de que seu próximo filho, independente do sexo, seja afetado pela anomalia.



Quando analisamos um heredograma de uma anomalia genética rara devemos considerar que os indivíduos provenientes da população, ou seja, os indivíduos não-afetados da população que se casam com alguém da família, são homozigóticos para o alelo normal do gene em questão. Isto porque, no caso de anomalias raras, o alelo mutante está em baixa frequência na população, sendo muito pequena a chance de um indivíduo da população em geral ser portador desse alelo. Entretanto, a chance de um indivíduo não-afetado da família em questão ser portador desse alelo mutante dependerá da análise do fenótipo e do genótipo de seus ancestrais e, quando possível, da análise de seus descendentes.

No caso do casal II-7 e II-8, a mulher (II-8), sendo afetada, é uma homozigota recessiva (**aa**). Quanto ao homem (II-7), ele é um indivíduo que não pertence a nenhuma das duas linhagens onde o alelo que causa a amelogênese imperfeita está segregando. Logo, a chance de ele ser portador deste alelo é igual a chance de qualquer indivíduo da população, ou seja, muito baixa. Podemos considerá-la desprezível, sendo muito provável que o II-7 seja homozigoto dominante (**AA**). A chance de este casal ter uma criança afetada

pela anomalia em questão é, aproximadamente, zero. No entanto, todos os seus filhos, independente do sexo, serão portadores do alelo **a**.

No caso do casal IV-1 e IV-2, o cálculo da probabilidade é um pouquinho mais complicado, pois não sabemos se eles são ou não portadores do alelo **a**. Teremos então que calcular a probabilidade de eles serem portadores. Começando por IV-2, como já sabemos que ele não é afetado, a probabilidade de ser portador passa a ser  $\frac{2}{3}$ . Isto porque, como sua irmã (IV-3) é afetada (**aa**), podemos deduzir que tanto sua mãe (III-3) quanto seu pai (III-4) sejam heterozigóticos (**Aa**). Assim, considerando as quatro possibilidades genotípicas resultantes de um cruzamento entre heterozigotos (**AA, Aa, Aa, aa**), a probabilidade de IV-2 ser portador será de 2 chances em 3 (**AA, Aa, Aa, aa**), pois definitivamente este indivíduo não pode ser **aa**, já que ele não é afetado. Vamos agora calcular a probabilidade de IV-1 ter herdado o alelo **a**. A avó paterna, II-2, é heterozigótica e precisaria passar o alelo **a** para o indivíduo III-1, pai de IV-1. Há uma chance de  $\frac{1}{2}$  disso ter ocorrido. Havendo recebido o alelo **a**, o indivíduo III-1 precisaria ter passado o

alelo *a* para IV-1, chance de  $\frac{1}{2}$  também. A probabilidade desses eventos terem ocorrido é igual ao produto das probabilidades de cada um deles, ou seja,  $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$ .

Resumindo,  $\frac{2}{3}$  é a chance de IV-2 ser heterozigótico e  $\frac{1}{4}$  é a chance de IV-1 ser heterozigótica. A chance de o casal ter uma criança afetada será igual à chance de os dois serem heterozigóticos ( $= \frac{2}{3} \times \frac{1}{4}$ ) multiplicada pela chance de a criança receber dos dois pais o alelo *a* ( $= \frac{1}{4}$ ). Isto é,  $\frac{2}{3} \times \frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{2}{48} = \frac{1}{24}$  ( $= 0,04 = 4\%$ ).

Vamos conferir as respostas do exercício da Figura 9.3?

- |                           |                           |
|---------------------------|---------------------------|
| A. Autossômica dominante; | E. Ligada ao X dominante; |
| B. Ligada ao X dominante; | F. Autossômica recessiva; |
| C. Ligada ao X recessiva; | G. Autossômica dominante; |
| D. Autossômica recessiva; | H. Ligada ao X recessiva. |

É provável que, em alguns dos casos, você tenha ficado na dúvida entre dois padrões possíveis, mas lembre-se de que, ao analisarmos um pedigree, procuramos determinar o padrão de herança mais provável.

Veja, por exemplo, o caso do heredograma B. Alguém poderia sugerir que a herança do traço representado pelos símbolos em negrito pudesse ser autossômica dominante e não ligada ao X dominante. É verdade que os dois tipos de herança podem explicar o heredograma B, mas temos que escolher o mais provável. Note que o homem da primeira geração apresenta o traço e passa o alelo correspondente para todas as suas filhas, mas para nenhum de seus filhos. Isto é uma forte indicação de que o padrão de herança em questão seja ligado ao X dominante, pois na herança ligada ao X as filhas recebem um de seus cromossomos X do pai, enquanto os filhos recebem do pai o cromossomo Y e nunca o cromossomo X. É menos provável que o padrão apresentado tenha ocorrido por puro acaso.

### INFORMAÇÃO SOBRE A PRÓXIMA AULA

Na próxima aula teórica vamos ver que diversos fatores podem alterar o padrão de herança esperado, incluindo a inativação do cromossomo X, a idade do indivíduo e interações do genótipo com o ambiente, por exemplo.

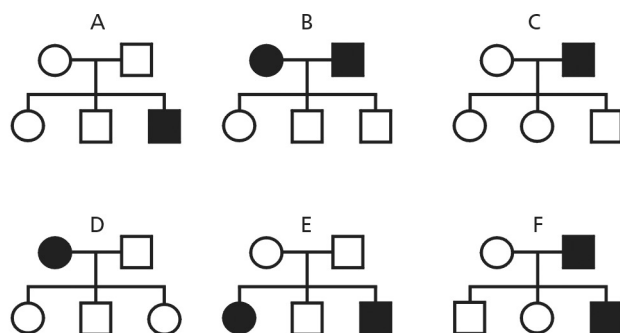
Contudo, nossa próxima aula será uma prática onde apresentaremos estratégias para sedimentar os conceitos e as relações conceituais que vimos até aqui. Verifique, no Guia do Aluno, a data e horário em que você deve se dirigir ao pólo e não esqueça de levar o resultado das propostas de atividades desta aula e das anteriores para discussão com seus colegas e tutores.

## RESUMO

Embora as leis que regem a transmissão da herança em ervilhas ou humanos possam ser semelhantes, os métodos utilizados para seus estudos são diferentes. O estudo da herança de caracteres na espécie humana constitui um ramo especial da Genética conhecido como **Genética Humana**. Nos estudos da determinação do padrão de herança de características humanas não podemos realizar cruzamentos experimentais. As análises são feitas a partir do levantamento do histórico familiar, o que permite avaliar se uma determinada característica é ou não hereditária e de que modo é herdada. Esse levantamento é feito a partir de uma representação gráfica denominada **heredograma** (do latim *hereditariu*), também conhecida como **genealogia**, **árvore genealógica** ou **pedigree**. Os resultados de uma análise de *pedigree* dependem da distribuição dos alelos através dos gametas passados de pais para filhos e permitem que consultores genéticos determinem a probabilidade de uma pessoa herdar uma determinada característica.

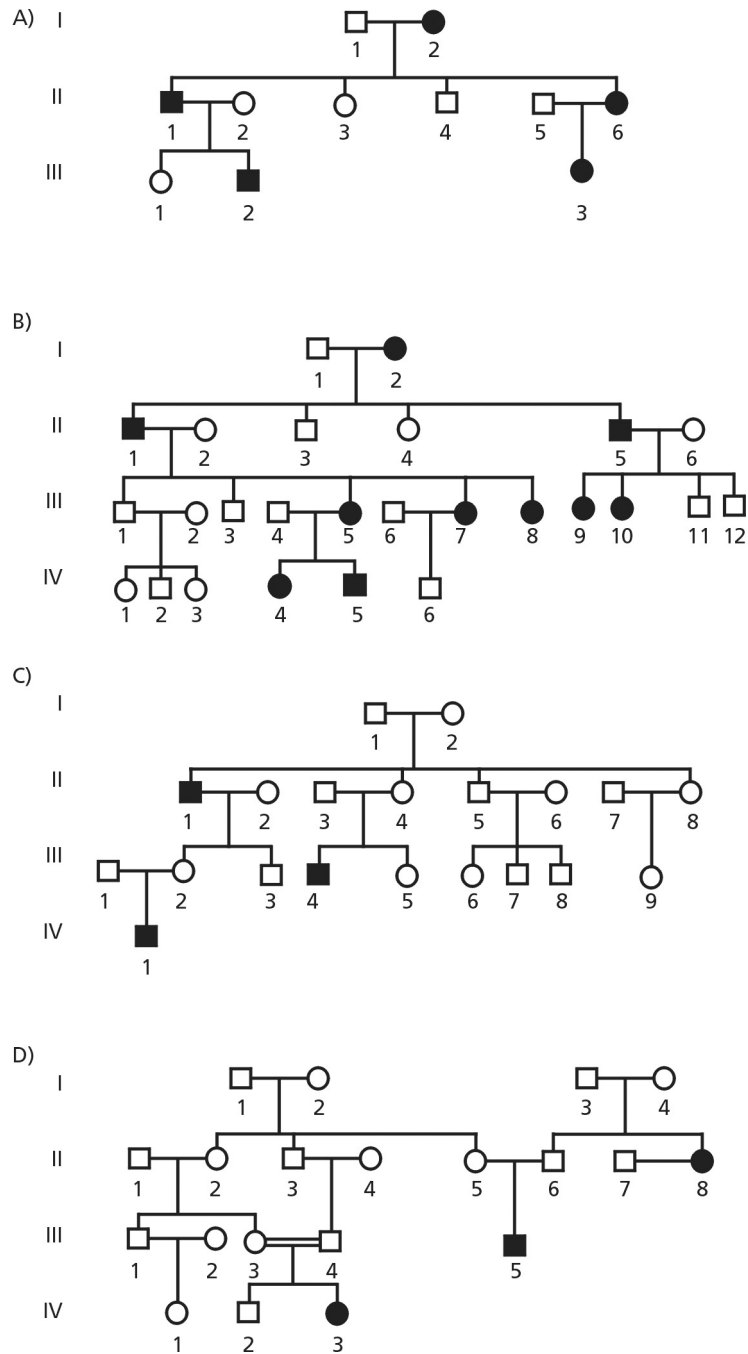
## EXERCÍCIOS

1. Nos heredogramas abaixo, indique com S ou N caso estes sejam compatíveis com os padrões de herança listados.



	A	B	C	D	E	F
Autossômica recessiva						
Autossômica dominante						
Ligada ao X recessiva						
Ligada ao X dominante						
Ligada ao Y						

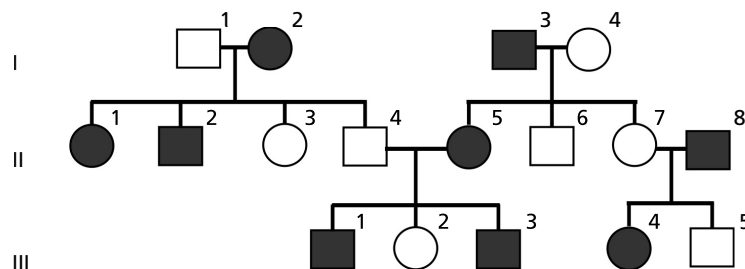
2. Qual o mais provável padrão de herança apresentado nos heredogramas abaixo? Considere que as características em questão são doenças genéticas que têm frequência muito baixa na população. Logo, os indivíduos que vêm de fora da família devem ser considerados homozigotos para o alelo normal, exceto se houver alguma evidência contrária.



3. Catarina está grávida pela segunda vez. Seu primeiro filho, Dagoberto, apresenta fibrose cística (FC). Catarina tem dois irmãos, César e Daniel, e uma irmã, Diva. Daniel e Diva são solteiros. César é casado com uma mulher não aparentada, Carolina, e tem uma filha, Débora. Os pais de Catarina são Roberto e Eliza. Bárbara, irmã de Eliza, é mãe do marido de Catarina. Não há história familiar prévia de FC.

- Construa o heredograma.
- Qual o padrão de herança da FC?
- Qual o risco de o próximo bebê apresentar fibrose cística?
- Nesse heredograma, quais são os heterozigotos certos?

4. Analise o seguinte heredograma:

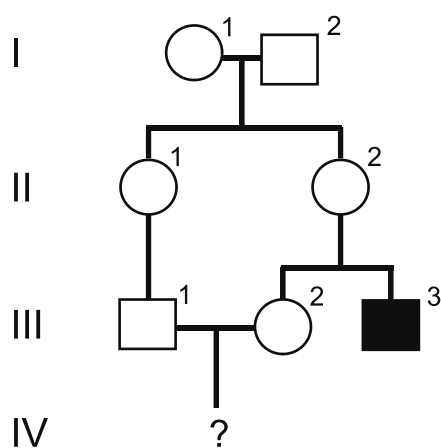


Determine:

- O padrão de herança do caráter.
- Os homozigotos certos.
- Os heterozigotos certos.
- A probabilidade de o casal III-3 e III-4 vir a ter três crianças, uma sem o caráter e duas com o caráter.

5. A carência de esmalte dentário e o daltonismo são anomalias condicionadas por genes de herança ligada ao X. Uma mulher com carência de esmalte e visão normal, que tem pai daltônico com esmalte dentário normal e mãe com carência de esmalte e visão normal é casada com um homem daltônico com esmalte dentário normal. Esse casal tem dois meninos, um com carência de esmalte dentário e daltonismo e outro daltônico com esmalte dentário normal. Explique como se originaram esses meninos.

6. No pedigree abaixo, o indivíduo em negrito é afetado por uma doença autossômica recessiva rara. Estime a probabilidade de uma criança do casal III-1  $\times$  III-2 apresentar essa doença. Note que este pedigree está apresentado de forma simplificada, suprimindo alguns indivíduos da família.







## Atividade prática

AULA

# 10

## objetivos

Ao final desta aula, você deverá ser capaz de:

- Relacionar as Leis de Mendel com a meiose.
- Analisar a transmissão da herança biológica na famílias.

### Observação

Esta aula deve ser realizada no pólo, sob a supervisão do seu tutor.

## INTRODUÇÃO

A divisão celular é um dos temas mais importantes do Ensino Médio, sendo pré-requisito indispensável para a compreensão mais aprofundada não só dos processos genéticos mas de grande parte dos fenômenos biológicos. Desta forma, os processos de mitose e meiose devem ser estudados com certo grau de detalhamento e profundidade.

Você já viu, nas aulas anteriores, que todas as células são formadas pela divisão de células preexistentes. Quando uma célula se divide, a informação contida no seu DNA já deve estar precisamente duplicada e, então, cada cópia deve ser transferida para cada célula-filha através de uma série de processos complexos. Vamos, agora, lembrar algumas características desses processos (em caso de dúvida, dê uma olhada nas aulas de divisão celular).

A maioria das divisões celulares que ocorrem nos organismos envolve um processo denominado mitose, que assegura a cada célula-filha uma cópia de cada cromossomo e, conseqüentemente, de cada gene, proveniente das células parentais. Entretanto, durante a reprodução sexual em eucariotos dois gametas se fundem para formar uma única célula, chamada zigoto. Cada gameta deve conter apenas metade do número de cromossomos parentais, garantindo a manutenção correta do número de cromossomos nos zigotos. Por essa razão, os organismos que realizam a reprodução sexual necessitam de um tipo diferenciado de divisão, chamada meiose, que reduz o número de cromossomos à metade. Acredita-se que, evolutivamente, a meiose tenha se desenvolvido como uma variação da mitose, permitindo o surgimento da reprodução sexuada.

Agora, com o conhecimento obtido nas aulas anteriores, você está pronto para realizar a atividade proposta a seguir:

## ATIVIDADE 1

### TEORIA CROMOSSÔMICA DA HERANÇA: RELACIONANDO MEIOSE COM AS LEIS DE MENDEL

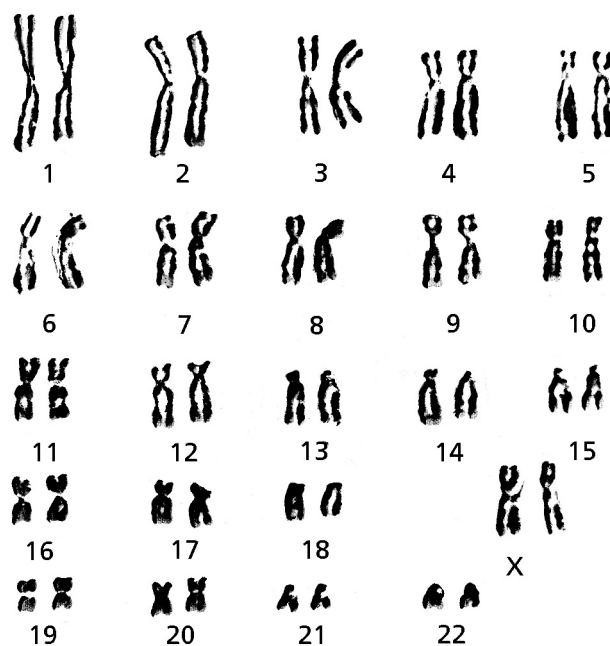
Para esta atividade você precisará dos seguintes materiais:

- Massa de modelar de duas cores diferentes (cromossomos);
- Etiquetas adesivas de 2 a 3cm de comprimento (região dos genes);
- Barbante ou linha (fibras cromossômicas do fuso e membrana celular);
- Contas (cinetócoros e centríolos).

Forme com seus colegas um grupo de, no máximo, quatro alunos. Cada grupo receberá bastões de massa de modelar de duas cores diferentes. Nosso objetivo será analisar a formação dos gametas e a fecundação em um casal, considerando dois genes para os quais o homem é sabidamente heterozigótico e a mulher homozigótica para o alelo normal.

Cada grupo deverá representar uma célula germinativa do testículo do homem heterozigótico durante a meiose. Para simplificar, apenas os cromossomos portadores dos genes em questão serão representados. Ou seja, dos 22 pares de cromossomos autossômicos de uma célula humana, representaremos o cromossomo 7, que é grande e submetacêntrico, e o cromossomo 19, que é bem menor e metacêntrico. Para auxiliá-lo, utilize o cariótipo humano ilustrado na **Figura 10.1**.

Cada um dos homólogos de um par deve ser modelado com cor diferente, representando sua origem materna ou paterna. Inicie essa atividade representando os cromossomos no período G1 da intérfase. Note que, embora nessa fase do ciclo celular os cromossomos estejam descondensados e não seja possível identificá-los, estamos construindo um modelo e, com fins didáticos, representaremos os cromossomos já como bastões visíveis nessa fase.



**Figura 10.1:** Montagem do cariótipo humano a partir dos cromossomos de uma célula durante a metáfase da mitose.

Agora coloque os pares de alelos dos dois genes (descritos a seguir) nos cromossomos autossômicos em questão. Para isso, utilize as etiquetas adesivas, representando os alelos.



Gene F - gene que condiciona a fibrose cística, doença caracterizada por uma disfunção pancreática e pulmonar, que normalmente leva o indivíduo à morte nas primeiras décadas de vida. Está localizado no braço longo do cromossomo 7. O alelo recessivo (f) condiciona a doença, e o dominante (F) dá a condição normal.

Gene H - gene que condiciona a hipercolesterolemia familiar, doença caracterizada pelos elevados níveis de colesterol no organismo. Está localizado no cromossomo 19. O alelo dominante (H) condiciona a doença, e o recessivo (h) dá a condição normal.

O homem em questão é heterozigótico para estes dois genes (FfHh), isto é, não apresenta fibrose cística, porém apresenta hipercolesterolemia familiar. Sabe-se que seu primo materno possui fibrose cística e seu pai hipercolesterolemia familiar. Use estas informações para distribuir os alelos nos cromossomos homólogos de cada um dos pares.

1. Agora, pense: quantos tipos de gametas este indivíduo deverá formar? Quais? Anote sua primeira idéia.

---

---

---

É hora de preparar sua "célula" para entrar em divisão, ou seja, duplicar os cromossomos (período S da intérfase). Em seguida, você deve simular as fases da meiose, utilizando os cromossomos em questão e representando os centríolos nos pólos das células e as fibras cromossômicas do fuso acromático. No entanto, **considere, sempre, que a permuta entre as cromátides não-irmãs ocorra entre o gene considerado e o telômero, para os dois pares de homólogos.** Interrompa a sua simulação na metáfase I da meiose e aguarde que o tutor vá à sua mesa para acompanhar as fases subseqüentes da divisão até a formação dos gametas. Esquematize as fases observadas em uma folha de papel e responda às questões:

2. Quantos tipos de gametas a célula que você simulou formou? Quais?

---

---

---

Compare seus resultados com os dos demais grupos. Observe as proporções obtidas.

3. Como você explica, considerando este indivíduo duplo-heterozigótico, que cada uma de suas células ao sofrer meiose só forma dois tipos de gametas, ao passo que o indivíduo forma quatro tipos de gametas (FH, Fh, fH, fh)?

---

---

---

---

---

Note que uma célula que sofra permuta entre o gene em questão e o centrômero formará os quatro tipos de gametas. No entanto, a frequência de células gaméticas cuja permuta ocorre justamente nessa condição varia segundo a distância entre o gene em questão e o centrômero. Como não é a permuta que explica a formação dos quatro tipos de gametas produzidos pelo indivíduo duplo-heterozigótico na mesma proporção (1:1:1:1), que outro fenômeno poderia ser o responsável pela formação dos diferentes gametas nessa proporção? Você se lembra de que, durante a anáfase I, os cromossomos dos dois pares de homólogos podem segregar de forma independente, uns dos outros, de acordo com a Segunda Lei de Mendel? Como esse é um processo ao acaso, assumimos que em 50% das células os cromossomos de origem materna irão para um dos pólos e os de origem paterna para o outro. Nos outros 50%, cada um dos pólos receberá o membro de um dos pares de origem paterna, enquanto o membro do outro par será de origem materna (veja a **Figura 6.3** da Aula 6, para que fique claro). Assim, se pudéssemos analisar o conjunto de gametas obtidos a partir todas as células germinativas do indivíduo, esperaríamos observar a formação de 25% de cada tipo. Pense sobre isso e discuta com seus colegas e tutor.

4. Simule, agora, cinco fecundações entre os gametas masculinos e femininos do casal em questão. Determine os genótipos e fenótipos dos cinco filhos resultantes destas fecundações:

INDIVÍDUO	GENÓTIPO	FENÓTIPO
1		
2		
3		
4		
5		

5. Construa o heredograma da família formada. Discuta com seus colegas a utilização de heredogramas nos estudos da herança na espécie humana.

### HEREDROGRAMA

6) Calcule a probabilidade de o primeiro filho desse casal, casando-se com uma pessoa normal da população, vir a ter um filho afetado por fibrose cística ou por hipercolesterolemia familiar.

---

---

---

---

---

---

---

---





**Genética Básica**

Gaboarito

1.
  - O **fato** é o que a natureza nos apresenta: **seres vermiformes surgem em cadáveres em decomposição.**
  - A **hipótese** é uma explicação sobre o porquê de um fenômeno: **há uma transformação espontânea da matéria em decomposição em seres vermiformes.**
  - A **dedução** é uma previsão do que vai ocorrer em determinada situação, tendo como base uma explicação provisória para um fato: **se há uma transformação espontânea da matéria em decomposição em seres vermiformes, tanto nos frascos cobertos como nos abertos deverá haver o surgimento desses seres.**
  - O teste da hipótese por falseabilidade: ao fazer o experimento sugerido pela dedução acima, Redi verificou que os seres vermiformes não surgiam nos frascos onde a matéria em decomposição estava isolada do contato com as moscas. Logo, a hipótese de que há transformação espontânea deveria ser descartada. Uma nova hipótese pode ser formulada: **os seres vermiformes fazem parte do ciclo de vida das moscas.**
  
2. Neste exercício, mais de uma resposta pode estar correta. O importante é que você tenha em mente quais são os conceitos que ainda não estão bem claros para que você possa entendê-los mais adiante. Não deixe suas dúvidas guardadas! Isto só irá atrapalhar a sua compreensão dos demais conceitos. Anote suas dúvidas e verifique, ao longo do curso, se elas estão sendo esclarecidas.
  - a) Um fator hereditário, ou gene, pode ser definido em termos moleculares como um segmento de uma molécula de DNA.
  - b) Os fatores hereditários estão localizados nos cromossomos, dentro do núcleo de todas as células do organismo.
  - c) Esses fatores são transmitidos para a próxima geração através dos gametas dos pais que, no ato da fecundação, se unem para formar o zigoto.
  - d) Porque a expressão dos genes nem sempre é tão direta. Recessividade, sobredominância, ligação ao sexo, penetrância e expressividade variadas, interações entre genes ou o simples fato de que o alelo que condiciona o caráter pode não ter sido herdado são possíveis explicações para esse fato. Ainda neste curso, você terá a oportunidade de aprender e de aprofundar seus conhecimentos sobre os tipos de herança e de expressão dos genes.

- e) A duplicação do material genético DNA que precede a divisão celular.
- f) As mutações. Mudanças na constituição dos fatores hereditários podem acontecer devido a falhas durante o processo de duplicação ou exposição do material genético a substâncias químicas que causam dano ao DNA, como por exemplo, os radicais livres, os teratógenos e alguns tipos de radiação.

3. Neste exercício você deve fazer uma reflexão não só sobre o texto da primeira aula, mas também sobre seus conhecimentos prévios dos fundamentos da Genética. Lembre-se de que dúvidas só atrapalham, e que os tutores ainda (!) não possuem poderes telepáticos para adivinhar quais são os pontos onde você tem mais dificuldade. Só depende de você!

## Aula 2

---

1. 1. d
2. a
3. b
4. c
5. e
6. f
7. c
8. a

2. O centrossomo forma a estrutura responsável pela distribuição correta dos cromossomos durante a divisão celular. Essa estrutura consiste de um material amorfo que envolve cada par de centríolos. A partir deles um conjunto de fibras protéicas (microtúbulos) se projeta em direção aos pólos opostos da célula, formando o fuso mitótico. O centrossomo tem uma função fundamental na orientação da polimerização desses microtúbulos durante a formação do fuso: os microtúbulos do fuso se ligam aos centrômeros dos cromossomos duplicados, garantindo a distribuição correta das cromátides nas células-filhas. Antes do início da divisão celular, os centríolos e os outros componentes dos centrossomos são duplicados, porém permanecem unidos como um único complexo no mesmo lado do núcleo. Ao início da mitose, este complexo se divide em dois, e cada par de centríolos se transforma num único centro organizador de microtúbulos.

3. Antigos cientistas não conheciam a importância da intérfase para a ocorrência da divisão celular. Flemming já tinha observado que, quando os cromossomos aparecem pela primeira vez no início da prófase, eles já estão com duas cromátides; assim, em algum momento entre seu desaparecimento na telófase e seu reaparecimento na prófase, cada cromossomo deve ter se duplicado. Hoje, se sabe que a duplicação dos cromossomos ocorre durante a intérfase. Mas naquela época, essa associação não era feita. Com isso, os cientistas chamavam o núcleo interfásico de núcleo em repouso, porque só era possível observar o movimento dos cromossomos nas etapas da divisão celular.

4. Se os gametas fossem produzidos por mitose, seria de se esperar que cada nova geração apresentasse o dobro de cromossomos devido à junção dos dois gametas no ato da fecundação; uma vez que a mitose produz células-filhas com o mesmo número de cromossomos que a célula-mãe. Deste modo, é imprescindível que exista um mecanismo capaz de manter o número de cromossomos das espécies a cada geração.

5. Neste exercício, mais de uma resposta podem estar corretas. O importante é que você saiba reconhecer como os cromossomos devem estar organizados em cada uma das fases da mitose.

- **Prófase:** 2º ou 3º esquemas da primeira linha pois, nesta fase, os cromossomos já se encontram duplicados, condensados e com algum grau de organização devido à ligação dos microtúbulos do fuso acromático aos cinetócoros dos centrômeros; ligação essencial para que os cromossomos possam se “locomover” durante as próximas etapas da divisão celular.

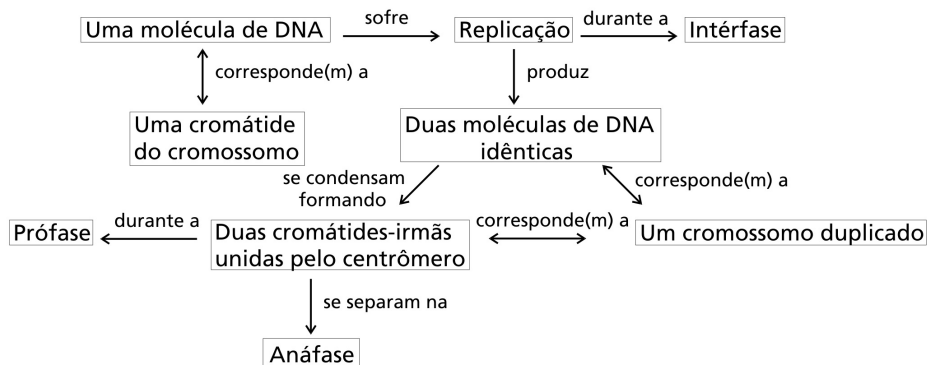
- **Metáfase:** 1º esquema da segunda linha já que, nesta etapa, os cromossomos já se encontram alinhados na placa equatorial da célula, em preparação para a divisão mitótica.

- **Anáfase:** 2º, 3º ou 4º esquemas da segunda linha, ou mesmo o 1º esquema da terceira linha, pois neste momento, as cromátides-irmãs de cada cromossomo duplicado começam a se separar, sendo “puxadas” para pólos opostos da célula através do encurtamento dos microtúbulos do fuso acromático que estão ligados aos centrômeros.

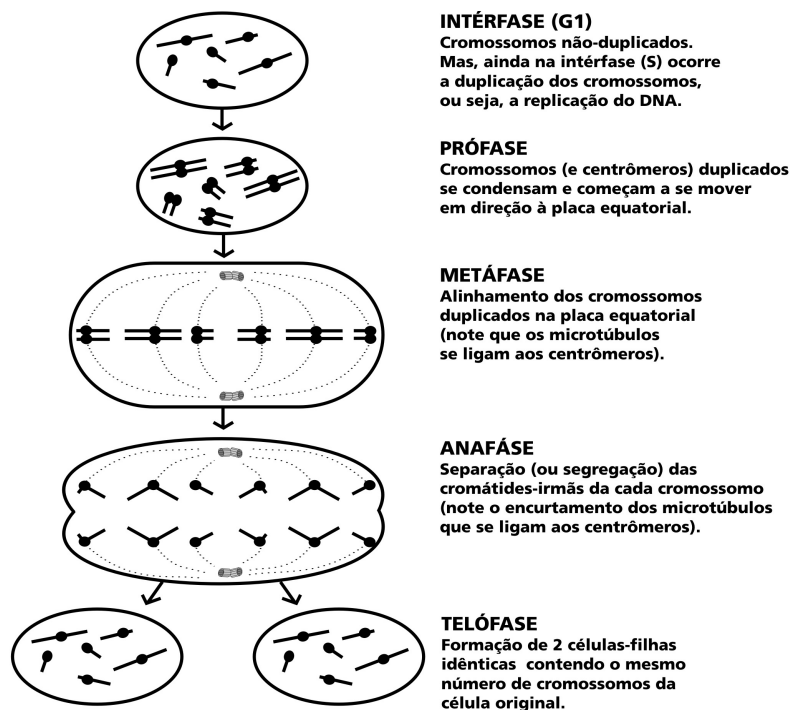
- **Telófase:** 4º ou 5º esquemas da terceira linha uma vez que, nesta etapa da mitose, a migração das cromátides se completa e a membrana celular começa a se dividir para formar duas células contendo o mesmo número de pares de cromossomos homólogos da célula inicial.

- Citocinese: 2º, 3º ou 4º esquemas da quarta linha, pois, nesse momento, a divisão da membrana celular se completa, formando duas células-filhas idênticas.

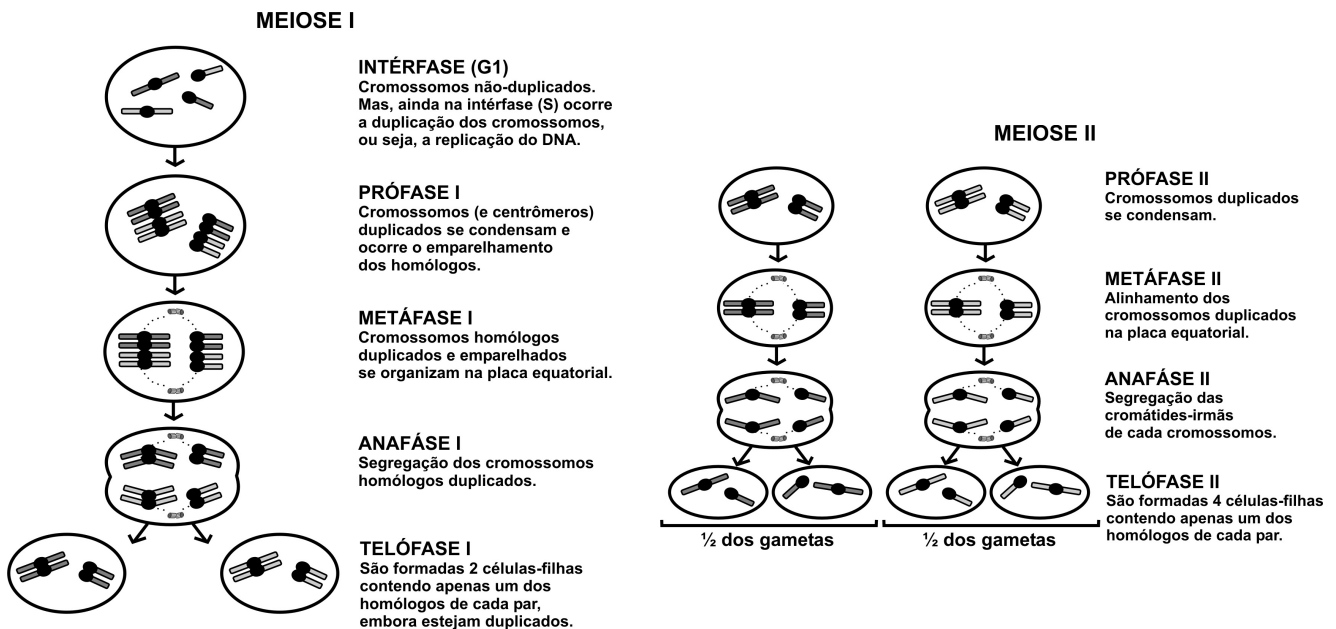
6. Se seu mapa estiver diferente deste gabarito, apresente-o ao tutor para que possíveis pontos de dúvida possam ser identificados e esclarecidos.



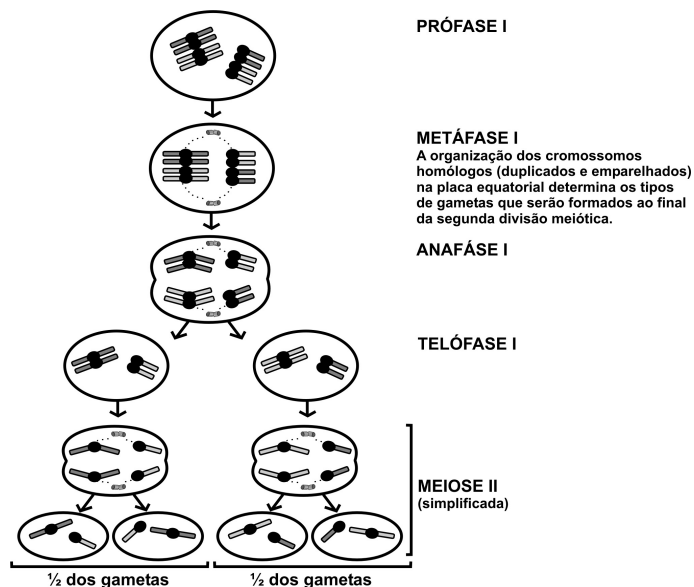
7. Esquema simplificado das fases da mitose de uma célula que possui 3 pares de cromossomos homólogos ( $2n = 6$  cromossomos):



1. Weismann acreditava que a substância hereditária fornecida por cada um dos genitores deve ser igual ou aproximadamente igual entre si. Assim, as células dos descendentes conteriam as informações hereditárias de ambos os pais unidos. Isso implica que as células germinativas de cada progenitor só podem conter metade das informações hereditárias. Weismann imaginou, então, que deveria existir um processo que reduzisse o material hereditário à metade durante a formação das células germinativas; processo atualmente conhecido como meiose.
2. Nesse primeiro estágio da meiose acontece o emparelhamento dos cromossomos homólogos que possibilita a troca de material genético entre eles, chamada permutação. Essa etapa necessita de vários eventos importantes para haver maior precisão no emparelhamento dos cromossomos homólogos, possibilitando a permutação genética. Essa troca de material genético é importante, pois aumentará a variabilidade genética da prole em relação aos seus genitores. Um erro nessa etapa pode impedir que a permutação aconteça.
3. Esquemas simplificados das etapas da meiose (I e II) de uma célula que possui 2 pares de cromossomos homólogos ( $2n = 4$  cromossomos):



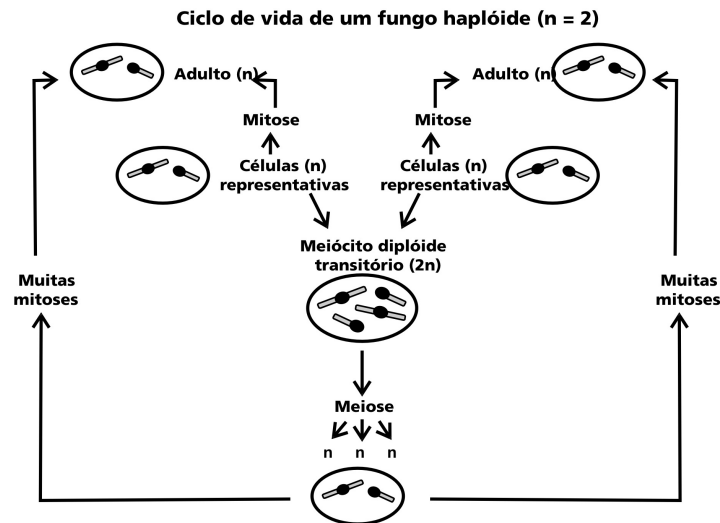
4. Esquema simplificado da meiose de uma outra célula do mesmo organismo onde os cromossomos se posicionaram na placa metafásica de forma diferente da apresentada no esquema do exercício anterior:



5. Uma diferença fundamental entre a mitose e a meiose é que na mitose há uma duplicação de cada cromossomo (prófase) para cada divisão celular. Esse mecanismo mantém a constância do número de cromossomos após a divisão celular. Por sua vez, na meiose há somente uma duplicação dos cromossomos para duas divisões celulares: Meiose I (divisão reducional) que reduz o número de cromossomos à metade; e Meiose II (divisão equacional) onde ocorre a separação das cromátides irmãs de cada cromossomo. Outra diferença marcante é o comportamento dos cromossomos homólogos durante a metáfase: na mitose os homólogos se alinham na placa equatorial, ao passo que na meiose os homólogos se emparelham (metáfase I).

6. a) Prófase I 92 cromátides, pois todos os cromossomos estão duplicados nesta etapa.  
 b) Prófase II 46 cromátides, uma vez que o número de cromossomos foi reduzido à metade no final da 1ª divisão meiótica, embora ainda se encontrem duplicados.  
 c) Telófase I 46 cromátides, pelo mesmo motivo do item b.  
 d) Telófase II 23 cromátides, pois ocorrem a 2ª divisão meiótica na qual as cromátides-irmãs dos cromossomos duplicados se separam, formando células haplóides.

7. As células que representam os estágios haplóides do ciclo de vida deste fungo possuem apenas dois cromossomos, uma vez que seu número haplóide é  $n = 2$ . Mas no estágio diplóide (meiócito diplóide transitório), dois pares de cromossomos homólogos estão presentes ( $2n = 4$ ). Observe:



**!** Se você não acertou este exercício, reveja os conceitos de organismos haplóides e diplóides, cromossomos e cromossomos homólogos. Tire suas dúvidas com o tutor. É muito importante que você possa distinguir claramente entre estes conceitos.

#### Aula 4

1. a, g, d, h, e, b, f, c.

2. As ervilhas eram vantajosas porque existiam muitas variedades disponíveis, eram fáceis de cultivar, seu tempo de geração era curto, se autofecundavam mas também podiam ser manipuladas para evitar a autofecundação (o que possibilitava o cruzamento de diferentes variedades através do corte das anteras e da transferência do pólen de uma planta para o ovário de outra) e os descendentes obtidos por cruzamentos entre variedades diferentes eram férteis.

3. Mendel concentrou-se na análise da herança de cada característica individualmente e não do indivíduo como um todo. Dessa forma, foi capaz de propor hipóteses que explicassem o padrão de herança observado em seus experimentos. Além disso, Mendel fez uma coisa simples e extraordinária quando contou as proporções fenotípicas da prole. Através dessa contagem, Mendel foi capaz de formular hipóteses para explicar os resultados encontrados e fazer uso da análise matemática para testar e prever os resultados esperados por suas hipóteses.



4. A autofecundação ocorre quando o gameta masculino fecunda o gameta feminino do mesmo indivíduo, como no caso de uma planta hermafrodita na qual os órgãos sexuais masculino e feminino estão presentes numa mesma flor. Fecundação cruzada ocorre quando o gameta masculino de um indivíduo fecunda o gameta feminino de outro indivíduo, como acontece quando o pólen produzido pela flor de uma planta fecunda o óvulo presente na flor de uma outra planta.

5. genótipo da ervilha com revestimento da semente cinza (dominante): CC  
genótipo da ervilha com revestimento da semente branco (recessiva): cc

a) P – CC x cc

F<sub>1</sub> – Proporção fenotípica → 100% de ervilhas com revestimento cinza (Cc)

Proporção genotípica → 100% Cc

b) P – F<sub>1</sub> x F<sub>1</sub> (Cc x Cc)

F<sub>1</sub> – Proporção fenotípica → 3 ervilhas com revestimento cinza (C-) : 1 ervilha com revestimento branco (cc)

Proporção genotípica → 1 CC : 2 Cc : 1 cc

c) P – F<sub>1</sub> x ervilha com revestimento branco (Cc x cc)

F<sub>1</sub> – Proporção fenotípica → 1 ervilha com revestimento cinza (Cc) : 1 ervilha com revestimento branco (cc)

Proporção genotípica → 1 Cc : 1 cc

6. Poderíamos fazer um **cruzamento-teste**, ou seja, um cruzamento da planta em questão com uma planta **homozigótica recessiva (aa)** para a mesma característica. Este tipo de cruzamento é feito quando se deseja determinar o genótipo de um indivíduo com fenótipo dominante. Dessa forma, a identificação do genótipo do indivíduo testado se dá através da visualização do fenótipo da prole, já que o indivíduo testador é homozigótico recessivo, contribuindo apenas com alelos recessivos para a prole. Por exemplo:

- Se o indivíduo testado for **AA**, ou seja, puro segundo os critérios de Mendel:  
**AA x aa** (indivíduo testador) → 100% da prole com característica dominante (**Aa**).
- Se o indivíduo testado for **Aa**, ou seja, híbrido segundo os critérios de Mendel:  
**Aa x aa** (indivíduo testador) → 50% da prole com característica dominante (**Aa**) e 50% da prole com característica recessiva (**aa**).

7. Observado no cruzamento:

P – planta com folhas crenadas x planta com folhas lobadas

F<sub>1</sub> – proporção fenotípica → 100% folhas lobadas

- **Não posso concordar com o produtor**, uma vez que o fator que condiciona a forma crenada pode ter sido transmitido à prole mas não ter sido expresso, por ser recessivo, por exemplo.
- **Hipótese para explicar o resultado obtido:** a característica folha crenada é recessiva (l) em relação à característica folha lobada (L), e por isso plantas com folhas crenadas (ll) não apareceram na F<sub>1</sub> (100% Ll).
- **Teste da hipótese proposta:** cruzamento da F<sub>1</sub> entre si. Se aparecerem plantas com folhas crenadas na F<sub>2</sub>, os resultados observados neste cruzamento estarão de acordo com os resultados esperados pela hipótese proposta. Assim, poderemos rejeitar a hipótese proposta pelo produtor, na qual os fatores que condicionam a forma crenada não teriam sido transmitidos à geração F<sub>1</sub>.

8. Observado nos cruzamentos:

P – camundongos cinza x camundongos brancos (albinos)

F<sub>1</sub> – proporção fenotípica → 100% cinza

F<sub>2</sub> – proporção fenotípica → 198 cinzas : 72 albinos (≈ 3 cinzas : 1 albino)

total de 270 camundongos

- **Hipótese:** a característica cinza é dominante (C) em relação à característica Albina (c).
- **Esperado pela hipótese proposta:**  
 P – CC x cc  
 F<sub>1</sub> – proporção fenotípica → 100% cinza  
           proporção genotípica → 100% Cc  
 F<sub>2</sub> – proporção fenotípica → 202,5 cinzas : 67,5 albinos (3 cinzas : 1 albino)  
           proporção genotípica → 1 CC : 2 Cc : 1 cc
- **Os resultados esperados por essa hipótese estão de acordo com os resultados observados no experimento.**

9. genótipo da mulher normal (portadora do fator para albinismo): Aa

genótipo do homem albino: aa

a. P – Aa x aa

F<sub>1</sub> – Proporções genotípica e fenotípica esperadas na F<sub>1</sub>; devido à fecundação dos gametas masculinos (♂) e femininos (♀) da geração parental (note que apenas um tipo de gameta masculino pode ser produzido pelo indivíduo com genótipo aa):

♂ \ ♀	A	a
a	Aa	aa

proporção genotípica → 1 Aa : 1 aa

proporção fenotípica → 1 normal (Aa) : 1 albino (aa)

- b. P – Aa x Aa  
 F<sub>1</sub> – Proporções genotípica e fenotípica esperadas na F<sub>1</sub>;  
 devido à fecundação dos gametas masculinos (♂) e femininos (♀) da geração parental:

♂ \ ♀	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

proporção genotípica → 1 AA : 2 Aa : 1 aa

proporção fenotípica → 3 normais (A\_) : 1 albino (aa)

#### 10. Observado nos cruzamentos:

Cruzamento I:

P – touro sem chifres x vaca I com chifres

F<sub>1</sub> – bezerro sem chifres

Cruzamento II:

P – touro sem chifres x vaca II com chifres

F<sub>1</sub> – bezerro com chifres

Cruzamento III:

P – touro sem chifres x vaca III sem chifres

F<sub>1</sub> – bezerro com chifres

- a) **Hipótese:** o touro sem chifres é heterozigótico (Cc), as vacas I e II com chifres são homozigóticas recessivas (cc) e a vaca III sem chifres é heterozigótica (Cc).

- b) **Esperado pela hipótese proposta:**

Cruzamento I:

P – touro sem chifres (Cc) x vaca I com chifres (cc)

F<sub>1</sub> – bezerro sem chifres (Cc)

Cruzamento II:

P – touro sem chifres (Cc) x vaca II com chifres (cc)

F<sub>1</sub> – bezerro com chifres (cc)

Cruzamento III:

P – touro sem chifres (Cc) x vaca III sem chifres (Cc)

F<sub>1</sub> – bezerro com chifres (cc)

**Os resultados esperados por essa hipótese estão de acordo com os resultados observados no experimento.**

1. d
2. c
3. Quando duas ou mais características com estados contrastantes estão envolvidas, podemos verificar que a proporção 3 : 1 ainda é mantida se considerarmos cada característica individualmente, devido à segregação independente dos fatores.

Exemplo: a proporção fenotípica esperada de uma autofecundação de ervilhas duplo heterozigóticas liso-amarelo ( $RrVv$ ) é de 9 liso-amarelo ( $R\_V\_$ ) : 3 liso-verde ( $R\_vv$ ) : 3 rugoso-amarelo ( $rrV\_$ ) : 1 rugoso-verde ( $rrvv$ ).

- Se considerarmos as características individualmente:
  - 1 – **cruzamento entre lisos** ( $Rr \times Rr$ ) → 3 lisos ( $R\_$ ) : 1 rugoso ( $rr$ ) → logo, o fenótipo **liso** tem a probabilidade de  $3/4$  de aparecer na prole, enquanto o fenótipo **rugoso** tem  $1/4$  de probabilidade.
  - 2 – **cruzamento entre amarelos** ( $Vv \times Vv$ ) → 3 amarelos ( $V\_$ ) : 1 verde ( $vv$ ) → logo, o fenótipo **amarelo** tem a probabilidade de  $3/4$  de aparecer na prole, enquanto o fenótipo **verde** tem  $1/4$  de probabilidade.
- Considerando as probabilidades que cada fenótipo tem de aparecer na prole, podemos esperar que num cruzamento diíbrido:
 

A probabilidade de aparecer liso-amarelo ( $R\_V\_$ ) =  $3/4 \times 3/4 = 9/16$

A probabilidade de aparecer liso-verde ( $R\_vv$ ) =  $3/4 \times 1/4 = 3/16$

A probabilidade de aparecer rugoso-amarelo ( $rrV\_$ ) =  $1/4 \times 3/4 = 3/16$

A probabilidade de aparecer rugoso-verde ( $rrvv$ ) =  $1/4 \times 1/4 = 1/16$
- **Portanto, a proporção 9 : 3 : 3 : 1 pode ser derivada a partir da proporção 3 : 1**
- 4. a. Poderiam ser consideradas fatos as seguintes condições para que o modelo mendeliano fosse válido: em cada par de fatores hereditários contrastantes (isto é,  $Rr$ ) um membro do par deveria ser dominante enquanto o outro membro deveria ser recessivo; e os fatores hereditários dominantes e recessivos não seriam modificados quando ocorressem juntos no híbrido, ou seja, a prole de um cruzamento entre híbridos apresentaria tanto a característica dominante quanto a recessiva, sem nenhuma modificação no fenótipo.
- b. A diferença básica entre a 1ª e a 2ª Leis de Mendel é que enquanto a 1ª trata da segregação de um par de fatores, a segunda se refere à segregação em mais de um par de fatores.

5. genótipo da ervilha alta e vagem inflada (estados dominantes): *AAEE*

genótipo da ervilha anã e vagem deprimida (estados recessivos): *aaee*

a. P – *AAEE* (1) x *aaee* (2)

F<sub>1</sub> – Proporções genotípica e fenotípica esperadas na F<sub>1</sub>; devido à fecundação dos gametas das plantas da geração parental (1 ou 2):

2 \ 1	<i>AE</i>
<i>ae</i>	<i>AaEe</i>

proporção genotípica → 100% *AaEe*

proporção fenotípica → 100% ervilha alta e vagem inflada

b. P – *AaEe* (1) x *AaEe* (2)

F <sub>1</sub> – 2 \ 1	<i>AE</i>	<i>Ae</i>	<i>aE</i>	<i>ae</i>
<i>AE</i>	<i>AAEE</i>	<i>AAEe</i>	<i>AaEE</i>	<i>AaEe</i>
<i>Ae</i>	<i>AAEe</i>	<i>AAee</i>	<i>AaEe</i>	<i>Aaee</i>
<i>aE</i>	<i>AaEE</i>	<i>AaEe</i>	<i>aaEE</i>	<i>aaEe</i>
<i>ae</i>	<i>AaEe</i>	<i>Aaee</i>	<i>aaEe</i>	<i>aaee</i>

proporção genotípica → 1 *AAEE* : 2 *AAEe* : 1 *AAee* : 2 *AaEE* : 4 *AaEe* : 2 *Aaee* :  
1 *aaEE* : 2 *aaEe* : 1 *aaee*

proporção fenotípica → 9 ervilha alta e vagem inflada (*A\_E\_*) : 3 ervilha alta e vagem deprimida (*A\_ee*) : 3 ervilha anã e vagem inflada (*aaE\_*) : 1 ervilha anã e deprimida (*aaee*)

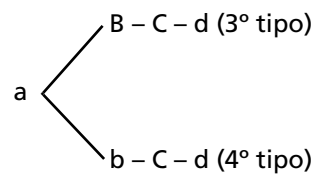
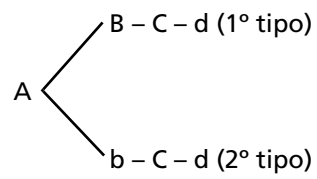
c. P – *AaEe* (1) x *aaee* (2)

F <sub>1</sub> – 2 \ 1	<i>AE</i>	<i>Ae</i>	<i>aE</i>	<i>ae</i>
<i>ae</i>	<i>AaEe</i>	<i>Aaee</i>	<i>aaEe</i>	<i>aaee</i>

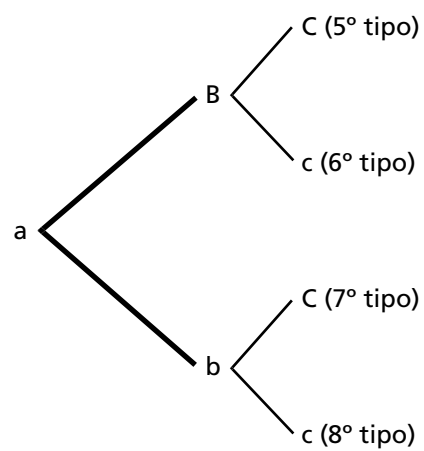
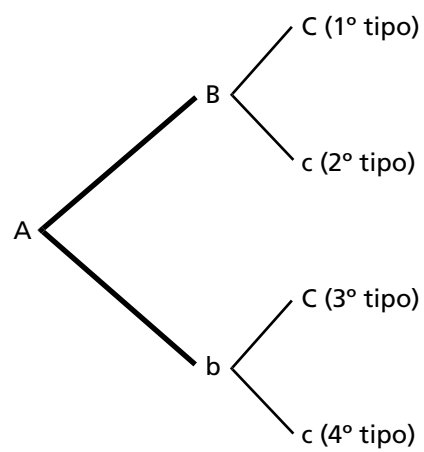
proporção genotípica → 1 *AaEe* : 1 *Aaee* : 1 *aaEe* : 1 *aaee*

proporção fenotípica → 1 ervilha alta e vagem inflada (*AaEe*) : 1 ervilha alta e vagem deprimida (*Aaee*) : 1 ervilha anã e vagem inflada (*aaEe*) : 1 ervilha anã e deprimida (*aaee*)

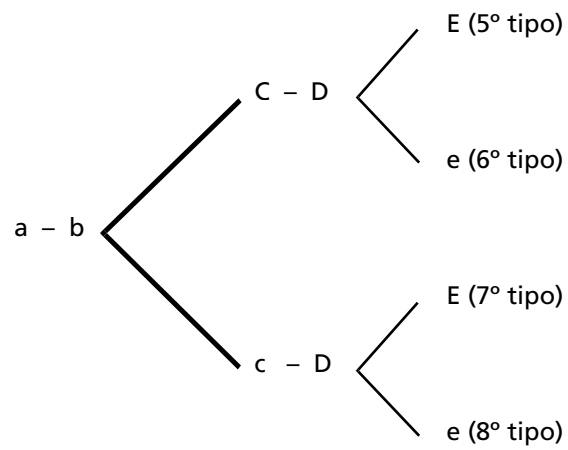
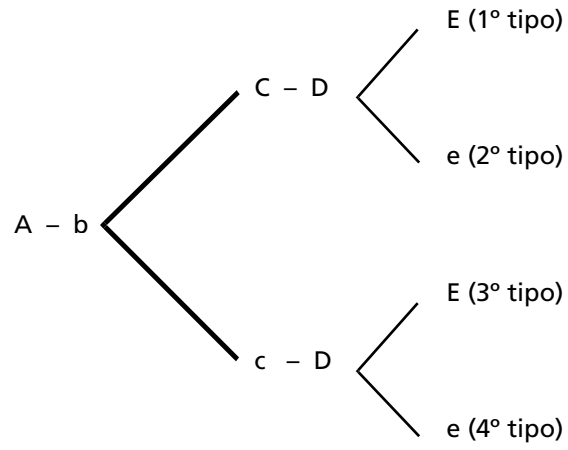
6. I) 4 tipos (ABCd, AbCd, aBCd, abCd)



II) 8 tipos (ABC, ABc, AbC, Abc, aBC, aBc, abC e abc)



III. 8 tipos (AbCDE, AbCDe, AbcDE, AbcDe, abCDE, abCDe, abcDE, abcDe)



7. c

8. e

9. b

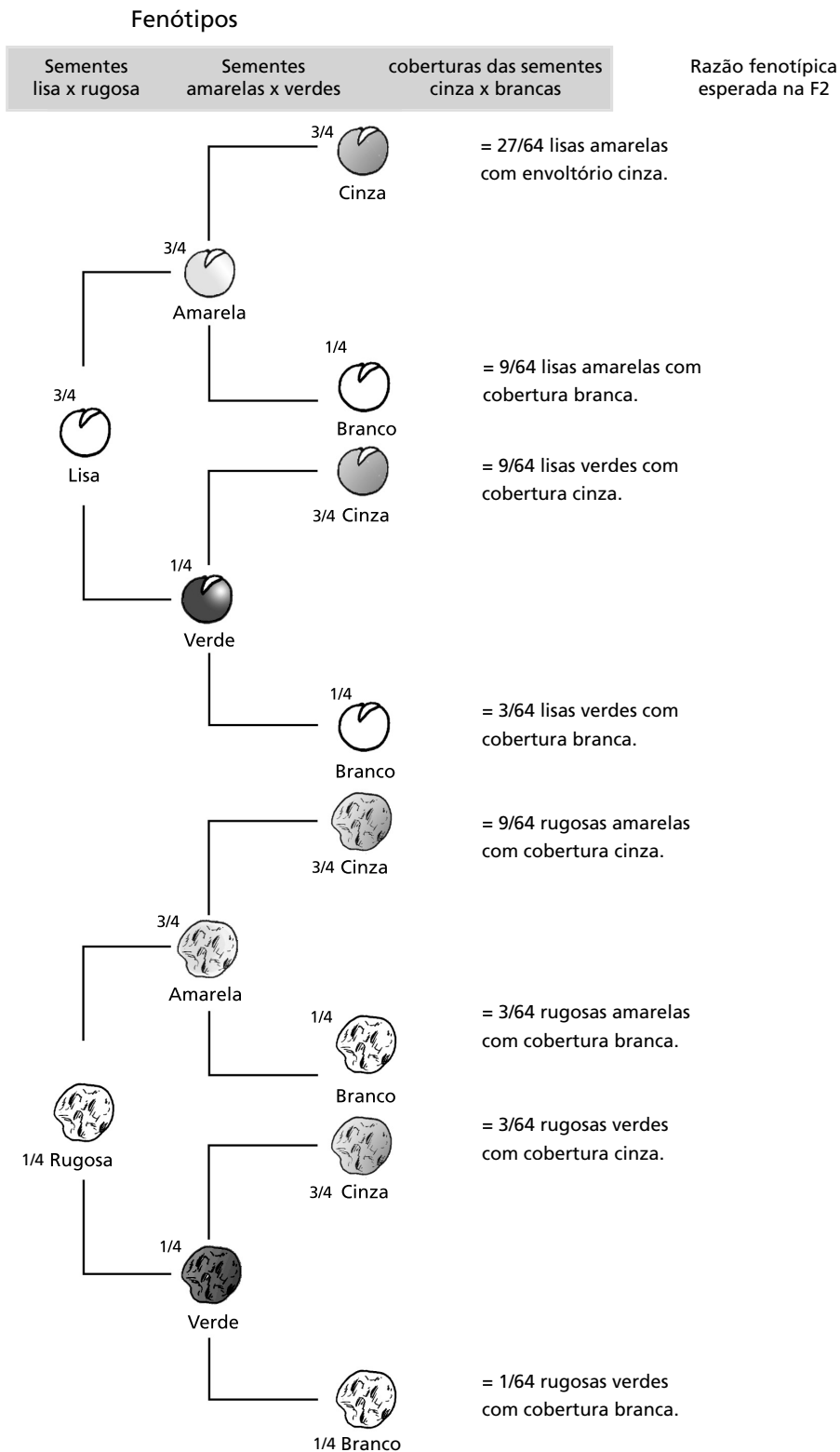
10. a

11. d

12. a) 8 tipos de gametas.

b) 27 tipos de combinações.

c) Razões fenotípicas determinadas por cada par de fatores.





1. g

2. a

3. b

4. d

5. f

6. e

7. c



8. h

9. a

10. b



11. dominante ligada ao cromossomo X.

12. genótipo da fêmea de cauda longa e reta:  $X^bX^b$ genótipo do macho de cauda curta e retorcida:  $X^BY$ P –  $X^bX^b \times X^BY$ 

F <sub>1</sub> –			$X^B$	Y
	$X^b$		$X^BX^b$	$X^bY$

**proporção fenotípica esperada** → 100% das fêmeas com cauda curta e retorcida ( $X^BX^b$ ) e 100% dos machos com cauda longa e reta ( $X^bY$ )

13. genótipo da fêmea de asas curtas:  $X^mX^m$ genótipo da fêmea de asas longas:  $X^+X^+$  ou  $X^+X^m$ genótipo do macho de asas curtas:  $X^mY$ genótipo do macho de asas longas:  $X^+Y$ a. P –  $X^mX^m \times X^mY$ 

F <sub>1</sub> –			$X^m$	Y
	$X^m$		$X^mX^m$	$X^mY$

**proporção fenotípica** → 100% asas curtas ( $X^mX^m$  e  $X^mY$ ).

b. P –  $X^mX^m \times X^+Y$

$F_1$  –

$\begin{array}{c c} \text{♀} & \text{♂} \end{array}$	$X^+$	$Y$
$X^m$	$X^+X^m$	$X^mY$

**proporção fenotípica** → 100% das fêmeas de asas longas ( $X^+X^m$ ).  
100% dos machos de asas curtas ( $X^mY$ ).

c. P –  $X^+X^+ \times X^mY$

$F_1$  –

$\begin{array}{c c} \text{♀} & \text{♂} \end{array}$	$X^m$	$Y$
$X^+$	$X^+X^m$	$X^+Y$

**proporção fenotípica** → 100% asas longas (1  $X^+X^m$  : 1  $X^+Y$ ).

d. P –  $X^+X^m \times X^+Y$

$F_1$  –

$\begin{array}{c c} \text{♀} & \text{♂} \end{array}$	$X^+$	$Y$
$X^+$	$X^+X^+$	$X^+Y$
$X^m$	$X^+X^m$	$X^mY$

**proporção fenotípica** → 100% fêmeas de asas longas ( $X^+X^+$  e  $X^+X^m$ ), 50% dos machos de asas longas ( $X^+Y$ ) e 50% dos machos de asas curtas ( $X^mY$ ).

e. P –  $X^+X^m \times X^mY$

$F_1$  –

$\begin{array}{c c} \text{♀} & \text{♂} \end{array}$	$X^m$	$Y$
$X^+$	$X^+X^m$	$X^+Y$
$X^m$	$X^mX^m$	$X^mY$

**proporção fenotípica** → 50% das fêmeas de asas longas ( $X^+X^m$ ), 50% das fêmeas de asas curtas ( $X^mX^m$ ), 50% dos machos de asas longas ( $X^+Y$ ) e 50% dos machos de asas curtas ( $X^mY$ ).

14. genótipo da fêmea de penas barradas e homozigótica para crista rosa:  $Z^B W R R$   
 genótipo do macho de penas não-barradas e crista simples:  $Z^b Z^{br} r r$

P –  $Z^B W R R \times Z^b Z^{br} r r$

$F_1$  –

$\begin{array}{c} \text{♀} \\ \diagdown \\ \text{♂} \end{array}$	$Z^B R$	$W R$
$Z^b r$	$Z^B Z^b R r$	$Z^b W R r$

**proporção fenotípica esperada** → 100% dos machos com penas barradas e crista rosa ( $Z^B Z^b R r$ ) e 100% das fêmeas com penas não-barradas e crista rosa ( $Z^b W R r$ )

OBS.: Lembre-se que em aves a determinação do sexo se dá pelo sistema ZZ / ZW, no qual fêmea é o sexo heterogamético (ZW) enquanto que macho é o sexo homogamético (ZZ).

## Aula 7

Atividade 1: apresente seu modelo para discussão com seus colegas e tutores.

Atividade 2:

1. Os cromossomos humanos são classificados em sete grupos (de A a G) de acordo com o tamanho e a morfologia. Além disso, os autossomos são numerados de 1 a 22 pelo tamanho.

**Grupo A:** compreende os três pares cromossômicos de maior tamanho. Os cromossomos dos pares 1 e 3 são metacêntricos, e os do par 2 são submetacêntricos.

**Grupo B:** pares 4 e 5, submetacêntricos. O tamanho de seus braços curtos equivale a 1/3 de seus braços longos.

**Grupo C:** total de 14 cromossomos. Como não se pode identificar os pares de cromossomos pela análise morfológica, estes cromossomos devem ser organizados em ordem decrescente de tamanho.

**Grupo D:** consiste dos pares 13, 14 e 15. São acrocêntricos, de tamanho médio, com a presença de satélites nos braços curtos. Estes satélites são pequenas esferas terminais nem sempre visíveis.

**Grupo E:** par 16, metacêntrico, e pares 17 e 18, submetacêntricos, sendo que os braços curtos do par 17 são ligeiramente maiores do que os do par 18.

**Grupo F:** os cromossomos dos pares 19 e 20 constituem este grupo e são os menores cromossomos metacêntricos humanos.

**Grupo G:** é composto pelos pares cromossômicos 21 e 22. Estes são os menores cromossomos acrocêntricos humanos e podem apresentar satélites, nem sempre visíveis, nos braços curtos.

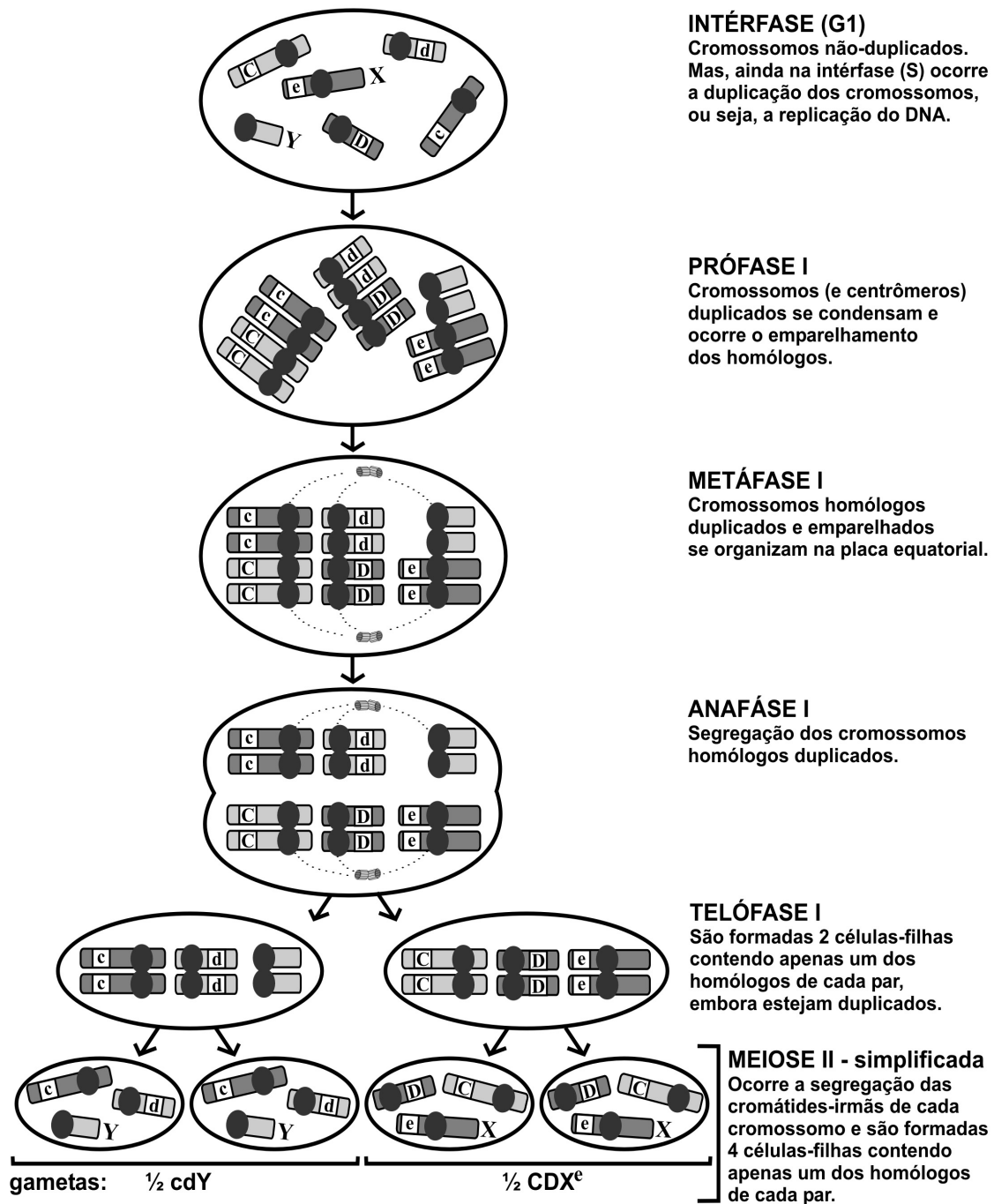
**Par sexual:** nas mulheres é formado por um par de cromossomos X, enquanto nos homens é composto por um par de cromossomos não-homólogos, os cromossomos X e Y. O cromossomo Y é acrocêntrico e pode ser diferenciado dos pares 21 e 22 pela posição paralela dos braços maiores e pela ausência de satélites.

OBS.: Os cromossomos dos grupos B, C, D, F e G não podem ser identificados somente pela análise de sua morfologia.

2. Atividade para ser desenvolvida pelo aluno e discutida com seus colegas e tutores.
3. Atividade para ser desenvolvida pelo aluno e discutida com seus colegas e tutores.

Atividade 3:

1. Existe mais de uma maneira de completar este esquema. Confira se sua resposta está correta com seus colegas e tutores.



2.

- Ao final da meiose desta célula, apenas dois tipos de gametas foram formados; com os genótipos  $cdY$  ou  $CDX^e$ .
- Os outros tipos de gametas podem ser formados a partir de diferentes alinhamentos dos cromossomos emparelhados, durante a metáfase I de outras células meióticas.

3. Quando consideramos todas as células meióticas deste indivíduo ( $CcDdX^eY$ ), podemos concluir que este indivíduo formará 8 tipos de gametas na proporção de 1:1:1:1:1:1:1:1. Observe, a seguir, o método de ramos para a determinação dos tipos de gameta formados.



Se fosse uma fêmea  $CcDdX^EX^e$ , seriam formados 8 tipos de gametas na proporção de 1:1:1:1:1:1:1:1. Observe:



1. atividade para ser desenvolvida pelo aluno e discutida com os colegas e tutores.
2. 2.1) c  
2.2) d  
2.3) c, a  
2.4) a, b  
2.5) f  
2.6) e  
2.7) g  
2.8) f  
2.9) e  
2.10) j  
2.11) i
3. a) A pétala de uma planta homozigótica para uma mutação recessiva que impeça a primeira reação deve ser **branca**, uma vez que esta planta não produzirá a enzima necessária para transformar a substância inicial de cor branca na substância intermediária de cor azul. Note que mesmo que esta planta possua a enzima D normal capaz de transformar a substância intermediária de cor azul no pigmento final de cor púrpura, esta planta não tem capacidade de produzir a substância intermediária e, portanto, não pode produzir o pigmento final.  
b) A pétala de uma planta homozigótica para uma mutação recessiva que impeça a segunda reação deve ser **azul**. Esta planta é capaz de transformar a substância inicial na substância intermediária, por possuir a enzima B normal, mas não é capaz de produzir a enzima D necessária para transformar a substância intermediária de cor azul no pigmento final de cor púrpura.  
c) A planta citada em a possui o genótipo *bbD\_*, enquanto a planta citada em b possui o genótipo *B\_dd*.
4. Provavelmente, 10 unidades da enzima não são suficientes para produzir o fenótipo normal. Dessa forma, indivíduos heterozigóticos e homozigóticos para o alelo mutante produzem o mesmo fenótipo, um caso de haplo-insuficiência. Nesse caso, o alelo mutante é o alelo dominante.
5. Essa doença deve ser herdada com um fenótipo recessivo, uma vez que apenas um alelo normal (dominante) é suficiente para produzir o fenótipo normal, ou seja, é haplo-suficiente. Assim, um indivíduo heterozigótico apresentará fenótipo normal por possuir um dos alelos dominantes.

1.

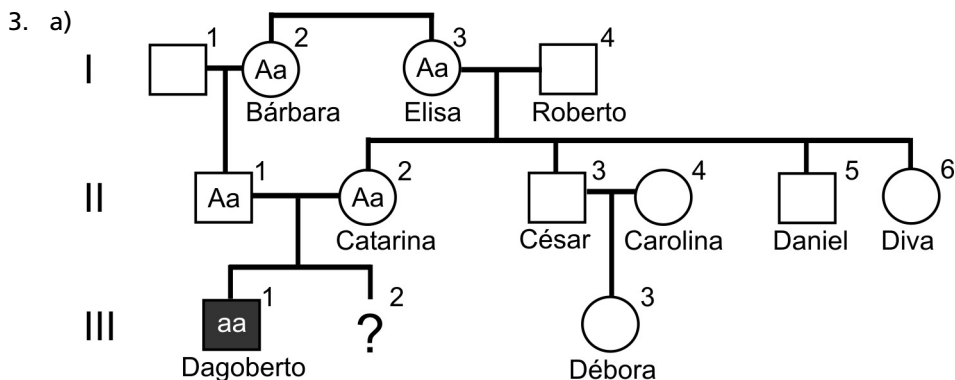
	A	B	C	D	E	F
Autossômica recessiva	S	N	S	S	S	S
Autossômica dominante	N	S	S	S	N	S
Ligada ao X recessiva	S	N	S	N	N	S
Ligada ao X dominante	N	N	N	S	N	N
Ligada ao Y	N	N	N	N	N	N

2. a) Autossômica dominante.

b) Ligada ao X dominante.

c) Ligada ao X recessiva.

d) Autossômica recessiva.



b) Autossômico recessivo.

c) 25%, uma vez que ambos os pais são heterozigotos.

d) Catarina (II-2), seu marido (II-1), Elisa (I-3) e Bárbara (I-2)

4. a) Autossômico dominante.

b) I-1, I-4, II-3, II-4, II-6, II-7, III-2 e III-5.

c) I-2, I-3, II-1, II-2, II-5, II-8, III-1, III-3 e III-4.

d) A partir da análise deste heredograma, podemos concluir que ambos os indivíduos III-3 e III-4 são heterozigotos certos (Aa). Logo, a probabilidade (P) deste casal vir a ter três crianças, uma sem o caráter e duas com o caráter, independentemente do sexo e da ordem dos filhos, pode ser deduzida através do binômio de Newton:



$$P = [3! / (1!2!)] (1/4)^1 (3/4)^2$$

$$P = [3 \times 2 \times 1 / (1 \times 2 \times 1)] \times 1/4 \times 9/16$$

$$P = [6/2] \times 9/64$$

$$P = 27/64 \approx 42,2\%$$

5. Considerando cada caráter separadamente, podemos observar que a condição carência do esmalte dentário apresenta uma herança ligada ao X dominante, uma vez que a mãe afetada ( $X^A X^a$ ) teve um filho afetado ( $X^A Y$ ) e outro normal ( $X^a Y$ ). Por sua vez, a herança do daltonismo é ligada ao X recessiva, já que a mulher ( $X^D X^d$ ) filha de um pai afetado ( $X^d Y$ ) e de uma mãe normal ( $X^D X_{-}$ ) não expressa esta condição. Se o daltonismo fosse ligado ao X dominante, esta mulher deveria ser afetada por ser filha de um pai afetado.

Como os filhos de uma mãe normal ( $X^D X^d$ ) podem expressar esta condição, enquanto que ela própria não é afetada, a herança do daltonismo não pode ser ligada ao X dominante.

Assim, podemos dizer que o genótipo da mãe é  $X^{Ad} X^{ad}$ , e o genótipo dos filhos é  $X^{Ad} Y$  para o filho com carência de esmalte dentário e daltonismo e  $X^{ad} Y$  para o filho com esmalte dentário normal e daltonismo. Note que o filho com genótipo  $X^{Ad} Y$  é fruto de um gameta que sofreu permuta entre estes genes.

6. A partir da análise deste heredograma, podemos deduzir a probabilidade de o indivíduo IV-1 ser afetado através dos seguintes passos:

1. Probabilidade de III-2 ser heterozigótica =  $2/3$

Como seu irmão III-3 é duplo homozigótico recessivo (afetado – aa) podemos deduzir que sua mãe II-2 e seu pai (que não aparece no heredograma) sejam heterozigóticos. Considerando as quatro possibilidades genóticas resultantes de um cruzamento entre heterozigotos (AA, Aa, Aa, aa) a probabilidade de III-2 ser heterozigótica será de 2 chances em 3, pois definitivamente este indivíduo não pode ser aa (AA, **Aa**, **Aa**, aa).

2. Probabilidade de III-1 ser heterozigótico:  $1/2 \times 1/2$  (probabilidade de sua mãe II-1 ter recebido o alelo recessivo de um dos pais  $\times$  probabilidade do próprio indivíduo III-1 ter recebido o alelo recessivo de sua mãe) =  $1/4$

3. Probabilidade de III-2 e III-1 serem heterozigóticos:  $\frac{2}{3} \times \frac{1}{4}$  (probabilidade de III-2 ser heterozigótica x probabilidade de III-1 ser heterozigótico) =  $\frac{1}{6}$
4. Probabilidade de III-2 e III-1, sendo heterozigóticos, terem um filho afetado (indivíduo IV-1):  $\frac{1}{6} \times \frac{1}{4}$  (probabilidade de III-2 e III-1 serem heterozigóticos x probabilidade do indivíduo IV-1 ser duplo homozigótico recessivo - afetado) =  $\frac{1}{24}$

**Portanto, a probabilidade de o indivíduo IV-1 ser afetado é  $\frac{1}{24} \approx 4,2\%$**

Obs.: Quando analisamos um heredograma de uma anomalia recessiva devemos considerar que os indivíduos provenientes da população, ou seja, os **indivíduos não-afetados da população que se casam com alguém da família, são homozigóticos dominantes (AA, por exemplo)**. Isto porque é **muito pequena a chance de um indivíduo da população em geral ser portador (Aa) do alelo recessivo daquele gene específico que causa a doença na família analisada**. Entretanto, a chance de um indivíduo não-afetado da família em questão portar um alelo recessivo, ou seja, ser heterozigótico (Aa), dependerá da análise do fenótipo e do genótipo de seus ancestrais e, quando possível, da análise de seus descendentes.

Genética Básica

Referências

- 
- ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. *Molecular biology of the cell*. 4.ed. New York: Garland Science, 2002.
- AMABIS, J.M.; MARTHO, G.R.; *Biologia das populações*. 2.ed. São Paulo: Moderna, 2004. v.3.
- ATHERLY, A.G.; GIRTON, J.R.; MCDONALD, J.F. *The science of genetics*. 1.ed. Orlando: Saunders College Publishing, 1999.
- BATESON, W.; SAUNDERS, E.R.; PUNNETT, R. C. *Experimental studies in the physiology of heredity*. Reports to the Royal Society II. London: Harrison and Sons, 1905.
- BEIGUELMAN, B. Curso prático de bioestatística. 4.ed. rev. *Revista Brasileira de Genética*, 1996.
- CARVALHO, A.B. Origin and evolution of the *Drosophila* y chromosome. *Current Opinion in Genetics & Development*, 2002, v.12, p.664-668.
- CUTTER, M.A.G. *et al. The human genome project: biology, computers, and privacy*. 1.ed. Colorado: BSCS, 1996.
- FREIRE-MAIA, N. *A ciência por dentro*. 2.ed. Petrópolis: Vozes, 1992.
- GRIFFITHS, A.J.F.; MILLER, J.H.; SUZUKI, D.T.; LEWONTIN, R.C.; GELBART, W.M. *An introduction to genetic analysis*. 7.ed.: W. H. Freeman and Company, 2000.
- GRIFFITHS, A.J.F.; GELBART, W.M.; MILLER, J.H.; LEWONTIN, R.C.; *Modern genetic analysis*. W. H. Freeman and Company, 1999.
- JONES, R.N.; RICKARDS, G.K. *Practical genetics*. 1.ed. Buckingham: Open university Press, 1991.
- LAHN, B.T.; PEARSON, N.M.; JEGALIAN, K. The human y chromosome, in the light of evolution. *Nature Reviews Genetics*. v.2, n.3, p. 207-216, 2001.
- MARTHO G.R.; AMABIS, J.M. *A ciência da biologia*. 1.ed. São Paulo: Moderna, 1985. v.3.
- MOORE, J. A. Science as a way of knowing III: genetics. *American society of zoologists*, 1986, v. 26, pp. 583-747.
- NICHOLAS, F.W. *Introdução à genética veterinária*. 1.ed. Porto Alegre: ArtMed, 1999.

SNUSTAD, D.P.; SIMMONS, M. J. *Fundamentos de Genética*. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

SOLOMON, E.P.; BERG, L.R.; MARTIN, D.W.; VILLE, C. *Biology*. 3.ed. Orlando: Saunders College Publishing, 1993.

SUTTON, W.S. The chromosomes in heredity. *Biological Bulletin*, 1903, v. 4 pp. 231-251.

VOGUEL, F.; MOTULSKY, A.G. *Genética humana*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

Serviço gráfico realizado em parceria com a Fundação Santa Cabrini por intermédio do gerenciamento laborativo e educacional da mão-de-obra de apenados do sistema prisional do Estado do Rio de Janeiro.



Maiores informações: [www.santacabrini.rj.gov.br](http://www.santacabrini.rj.gov.br)



ISBN 85-7648-056-5



9 788576 480563



**UENF**  
Universidade Estadual  
do Norte Fluminense



Universidade Federal Fluminense

**uff**



**UNIRIO**



**FUNDAÇÃO  
SANTA CABRINI**  
Provedora de acesso à Cidadania



**FAPERJ**  
Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo  
à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro



**GOVERNO DO  
Rio de Janeiro**

SECRETARIA DE  
CIÊNCIA E TECNOLOGIA



**Ministério  
da Educação**

**BRASIL**  
UM PAÍS DE TODOS  
GOVERNO FEDERAL