



**UNIVERSIDADE
FEDERAL RURAL
DE PERNAMBUCO**

Genética Geral Para Universitários

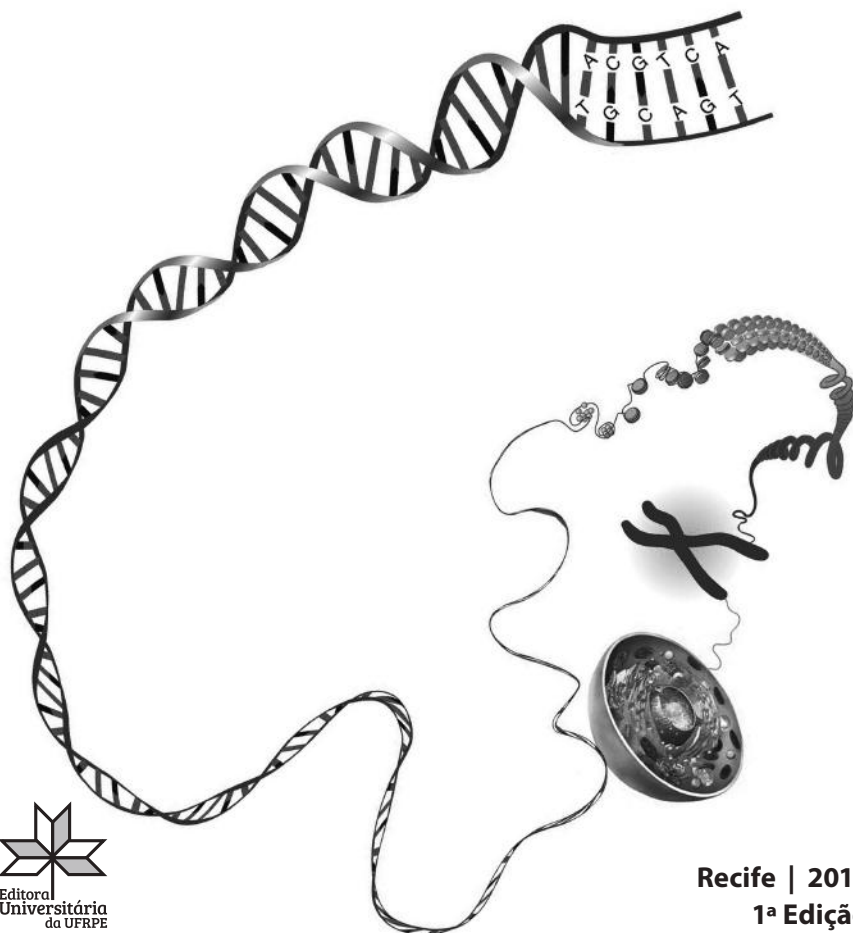
**Paulo Roberto Eleutério de Souza
Hildson Dornelas Angelo da Silva
Fernanda Cristina Bezerra Leite
Maria de Mascena Diniz Maia
Ana Cristina Lauer Garcia
Martín Alejandro Montes**




**Editora
Universitária
da UFRPE**

Genética Geral Para Universitários

Paulo Roberto Eleutério de Souza
Hildson Dornelas Angelo da Silva
Fernanda Cristina Bezerra Leite
Maria de Mascena Diniz Maia
Ana Cristina Lauer Garcia
Martín Alejandro Montes





UFRPE

Prof^a. Maria José de Sena — Reitora

Prof. Marcelo Brito Carneiro Leão — Vice-Reitor

Conselho Editorial

Presidente: Marcelo Brito Carneiro Leão; **Diretor da Editora da UFRPE:** Bruno de Souza Leão; **Diretora do Sistema de Bibliotecas da UFRPE:** Maria Wellita Santos

Conselheiros: Álvaro José de Almeida Bicudo, Fernando Joaquim Ferreira Maia
Maria do Rosário de Fátima Andrade, Monica Lopes Folena Araújo, Rafael Miranda
Tassitano, Renata Pimentel Teixeira

Revisão final dos autores

Editora filiada à



Associação Brasileira
das Editoras Universitárias

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade federal rural de pernambuco - departamento de biologia - genética e dos autores.

Ficha catalográfica

G328 Genética geral para universitários / Maria de Mascena Diniz
Maia, coordenadora; Paulo Roberto Eleutério de Souza ...
[et al]. -- 1. ed. -- Recife : EDUFRPE, 2015.
147 p. : il.

ISBN : 978-85-7946-229-0

Referências.

1. Genética I. Maia, Maria de Mascena Diniz, coord.
II. Souza, Paulo Roberto Eleutério de

CDD 575.1

DEDICATÓRIAS

Aos meus filhos, Paula, Bruno e Alexandre
e minhas netas, Maria Gabriela e Maria Luísa.
Maria de Mascena Diniz Maia

À Katarina, meu complemento, à Marinho,
mestre plenamente abençoado por Deus e à
minha família.
Hildson Dornelas

A nossa F1 (Mariana).
*Ana Cristina Lauer Garcia
e Martín Alejandro Montes*

Aos meus pais, Severino e Betânia, meu
esposo, George e minha filha, Maria Fernanda.
Fernanda Cristina Bezerra Leite

A minha esposa Fabianne
e meu filho Felipe.
Paulo Roberto Eleutério Souza

AGRADECIMENTOS

A Reitoria da UFRPE pelo apoio na confecção deste exemplar, a Editora Universitária da UFRPE pela Editoração, impressão e encadernação, aos Professores autores dos capítulos deste livro e um especial agradecimento ao Professor Hildson Dornelas pela contribuição na organização deste exemplar.

PREFÁCIO

Desde ano de 2008, vimos programando editar um livro de genética geral, para ser usado pelos alunos dos cursos de Agronomia, Engenharia Florestal, Veterinária, Zootecnia, Biologia (Licenciatura e Bacharelado) da UFRPE. A intenção foi descrever os temas do conteúdo da disciplina Genética Geral, em uma linguagem simples, lógica e sintética com o objetivo de facilitar o aluno na compreensão dos conceitos básicos de cada assunto abordado pertinente ao processo de aprendizagem da genética. Essa ideia nasceu da experiência como professores de genética sempre ouvindo dos alunos que essa disciplina é “muito difícil”, os “livros trazem uma linguagem complexa” os “assuntos envolvem matemática” os “capítulos são longos” entre outras dificuldades.

Assim, em 2011, resolvemos elaborar um livro para ser publicado pela Editora da Universidade Federal Rural de Pernambuco. Desejamos, portanto, que os nossos alunos em contato com os assuntos que escrevemos sejam estimulados a aprender genética de uma forma pessoal relacionando os conteúdos a algo que eles já conhecem e se deparam no dia-a-dia associando os fatos do passado com o presente de modo a tornar os temas mais interessantes no que se refere à beleza sobre o panorama da vida.

SUMÁRIO

13 CICLO CELULAR

- 13 *Introdução*
- 13 *Intérfase*
- 14 *Mitose*
- 18 *Meiose*
- 21 *Controle do Ciclo Celular*
- 21 *Substâncias Indutoras*
- 23 *Supressores Tumorais*
- 24** *Exercícios*

31 PRINCÍPIOS BÁSICOS DE HEREDITARIEDADE

- 31 *O que é genética?*
- 31 *Ideias sobre herança antes de Mendel*
- 32 *Quem foi Mendel*
- 33 *A primeira Lei de Mendel*
- 39 *A primeira Lei de Mendel hoje*
- 41 *Cruzamento teste*
- 42 *A segunda Lei de Mendel*
- 45 *A segunda Lei de Mendel Hoje*
- 45 *Diagrama ramificado*
- 48** *Exercícios*

51 VARIAÇÃO ALÉLICA E FUNCIONAMENTO GÊNICO

- 51 *Variação alélica e funcionamento gênico*
- 51 *Dominância incompleta*
- 52 *Codominância*
- 53 *Alelos Múltiplos*
- 56 *Por que Algumas Mutações*
- 56 *são Dominantes e Outras Recessivas?*
- 58 *Influência do Ambiente na Expressão do Gene*
- 59 *Penetrância e Expressividade*
- 59 *Interações Gênicas*

- 60 *Interação Gênica não Epistática*
- 61 *Interação Gênica Epistática*
- 61 *Características da interação gênica epistática:*
- 63 *Interação Gênica Epistática em Humanos*
- 67 Exercícios**

75 MAPEAMENTO CROMOSSÔMICO

- 75 *Introdução*
- 77 *Princípio da distribuição independente*
- 78 *Teoria Cromossômica da Hereditariedade*
- 79 *Experimento de Bridges para comprovar que o gene para olhos brancos da Drosophila está situado no cromossomo X (Teoria Cromossômica da Herança).*
- 80 *Ligação, Recombinação e Crossing over*
- 83 *Ligação e Recombinação entre dois genes*
- 84 *Cálculo da Frequência de Recombinação*
- 86 *Mapeamento gênico em eucarioto*
- 87 *Recombinação com cruzamento-teste de dois pontos*
- 89 *Mapeamento de recombinação*
- 89 *em cruzamento-teste de três pontos*
- 91 *Determinação da ordem dos genes no cromossomo*
- 92 *Cálculo das distâncias entre os genes*

94 DETERMINAÇÃO DO SEXO

- 96 *Mecanismos de Determinação do Sexo*
- 96 *Sistemas de Determinação Ambiental do Sexo*
- 98 *Sistema Haploide/Diploide de Determinação do Sexo*
- 98 *Sistema de Determinação do Sexo pela Relação entre Cromossomos Sexuais e Não Sexuais*
- 99 *Sistemas de Determinação Cromossômica do Sexo*
- 101 *Determinação do Sexo em Humanos*

102 Exercícios

105 ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS

- 105 *Cromossomos: composição e estrutura*
- 105 *Cromossomos metafásicos e o cariótipo*

106 *Alterações cromossômicas: Numéricas e Estruturais*

107 *Alterações Numéricas*

109 *Alterações Estruturais*

112 *Exercícios*

114 **ESTRUTURA E REPLICAÇÃO DO DNA**

114 *Estrutura do DNA*

114 *Fonte da Informação Genética*

116 *Funções do Material Genético*

117 *Estrutura Primária*

117 *Componentes dos Nucleotídeos*

119 *Complementariedade das Bases Nitrogenadas*

119 *DNA é uma hélice*

119 *A “Descoberta” da Dupla Hélice*

120 *Estrutura Secundária*

120 *Formas Alternativas da Dupla Hélice*

120 *Replicação do Dna*

121 *Replicação Semiconservativa*

122 *Processos da Replicação*

122 *Forquilhas de Replicação*

123 *Separação das fitas e giro*

123 *Estabilização da desnaturação*

123 *Iniciação da replicação*

124 *Polimerização*

124 *Fragmento de Okazaki e DNA ligase*

126 *Exercícios*

132 **TRANSCRIÇÃO E TRADUÇÃO**

132 *Transcrição*

132 *Classes de RNA*

134 *Sequências promotoras*

134 *RNA polimerase*

136 *Etapas da transcrição*

136 *Iniciação da transcrição*

137 *Alongamento da Transcrição*

138	<i>Término da Cadeia de RNA</i>
138	<i>Processamento do RNA</i>
138	<i>Capeamento do RNA mensageiro</i>
139	<i>Poliadenilação do RNA mensageiro</i>
139	<i>Edição do RNA</i>
139	<i>Splicing</i>
140	<i>Tradução</i>
142	<i>Etapas da Síntese Protéica</i>
142	<i>Início</i>
143	<i>Alongamento</i>
144	<i>Término</i>
146	Exercícios

149 **MUTAÇÃO E REPARO DO DNA**

149	<i>Mutações Gênicas: Definição e Importância</i>
149	<i>Como Surgem as Mutações?</i>
153	<i>Onde Ocorrem as Mutações?</i>
153	<i>Como se Classificam as Mutações?</i>
156	<i>Mecanismos de Reparo</i>
157	<i>Reparo de Pareamento Errado</i>
157	<i>Reparo Direto</i>
157	<i>Reparo por Excisão de Bases</i>
160	<i>Reparo por Excisão de Nucleotídeos</i>
161	Exercícios

165 **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

166 **INFORMAÇÕES DOS AUTORES**

Introdução

O ciclo celular corresponde ao mecanismo de divisão de células de origem somática e de origem da linhagem germinativa. Este mecanismo é fundamental para originar tecidos, órgãos e os gametas. Este mecanismo é regulado por um grupo de proteínas que sinalizam a passagem de um estágio para outro do ciclo celular. Alterações no mecanismo de regulação resultam na perda do controle do ciclo celular acarretando numa multiplicação desordenada podendo gerar o desenvolvimento de células anormais, tendo como consequência o desenvolvimento de câncer.

Intérfase

A divisão celular é precedida da Interfase que é um período de intensa atividade metabólica necessária para preparar a célula para a divisão celular propriamente dita. A interfase é dividida em três estágios: G1 (do inglês, gap, intervalo 1), S (de síntese do DNA) e G2 (do inglês, gap, intervalo 2) .

No estágio G1, ocorre intensa síntese de moléculas de RNA que vão para o citoplasma, aumento do volume celular e produção de proteínas que serão utilizadas no processo de multiplicação do material genético celular. Células permanentes (como as nervosas ou as do músculo esquelético) permanecem estacionadas no período G1 por toda a vida, por isso costuma-se denominar que se encontra em G_0 . A duração deste período é geralmente de 4 horas. Antes de a célula entrar na fase S, é necessário ultrapassar o ponto crítico de controle do ciclo celular ou ponto de verificação, chamado de G1/S, que garante que sejam sintetizadas todas as proteínas necessárias a replicação do DNA. Sinais regulatórios podem manter as células sem divisão celular, ou seja, as células são mantidas no estágio G_0 por um período.

No estágio S, ocorre a duplicação dos cromossomos de forma semiconservativa. É o período mais crítico e importante do ciclo celular. No final deste estágio cada cromossomo será composto por duas cromátides exatamente iguais (cromátides irmãs).

E no estágio G2, ocorre aumento do volume celular e síntese de proteínas que serão utilizadas na divisão celular propriamente dita. Nesta fase, ocorrem vários eventos bioquímicos essenciais a divisão celular e um ponto adicional de controle do estágio G2 para mitose, chamado ponto crítico G2/M, para evitar que a multiplicação celular ocorra de forma alterada. Enzimas fazem a revisão das sequências de nucleotídeos do material genético e caso encontrem erros, tentam repará-los. Caso os erros persistam as células normalmente encaminham-se para o processo de apoptose (morte programada), como ação preventiva, para que células defeituosas não continuem vivas e possam se multiplicar podendo gerar principalmente câncer.

Mitose

A mitose é o processo de divisão celular que é característico de células da linhagem somática (ressalta-se a mitose em gônias, células da linhagem germinativa) e é responsável pela formação de todos os órgãos e tecidos de um indivíduo. A mitose é precedida da interfase, explicada acima. Na mitose o tipo de divisão celular é dita equacional, pois mantém o número de cromossomos da célula mãe (origem). A partir de uma célula obtêm-se duas células exatamente iguais. O processo ocorre em quatro fases a saber: Prófase, Metáfase, Anáfase e Telófase.

A **prófase** é o primeiro estágio da mitose (Figura 1). É caracterizada pela desintegração da carioteca (membrana que recobre o núcleo celular), desaparecimento dos nucléolos, condensação da cromatina, duplicação e migração dos centrossomos para os polos opostos (estrutura que contém os centríolos), formação das fibras do fuso e deslocamento dos cromossomos para a região central da célula.

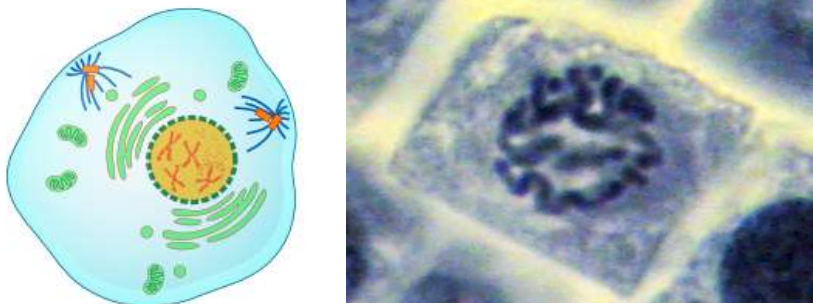


Figura 1 – Prófase. Esquema à esquerda e micrografia de célula de cebola à direita.

A partir do centrossomo são formadas as fibras do fuso (Figura 2), conjunto de microtúbulos que se polimerizam formando três tipos distintos de fibras: cinetocóricas, áster e polares. As fibras cinetocóricas unem-se ao cinetócoro (placa proteica que se liga ao centrômero) e são as responsáveis pela migração dos cromossomos durante a mitose ou meiose. As fibras de áster são pequenos prolongamentos de microtúbulos que desempenhará sua função principalmente durante a citocinese, ao indicar a região mediana da célula. Enquanto as fibras polares estendem-se por toda a célula e influenciará no formato da célula durante a mitose e do distanciamento dos polos, característica importante para a citocinese.

A **metáfase** corresponde ao estágio em que todos os cromossomos são alinhados no centro da célula (placa equatorial, mediana ou

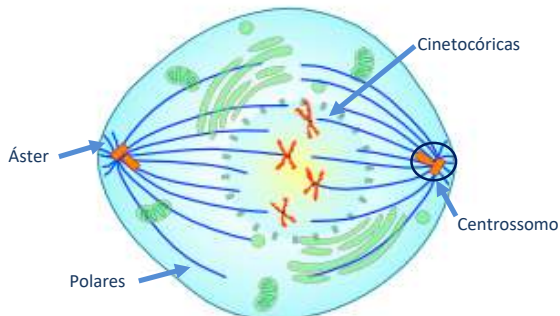


Figura 2 – Esquema das fibras do fuso.

metafásica) (Figura 2). Neste estágio, as fibras cinetocóricas estão ligadas a região do cinetócoro que se encontra alinhado com os polos da célula. Nesta etapa os cromossomos atingem o mais alto grau de condensação e torna-se o momento mais apropriado para estudá-los. Para tal, é comum utilizar substâncias que interrompem o ciclo celular na metáfase, como a colchicina, taxol ou vimblastina, e assim obter uma melhor visualização do cariótipo.

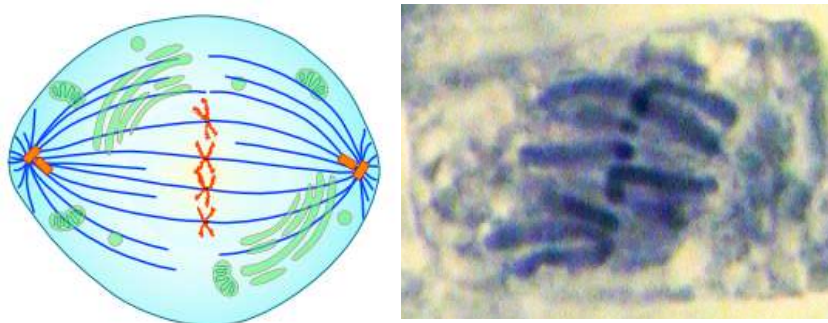


Figura 3 – Metáfase. Esquema à esquerda e micrografia de célula de cebola à direita.

A **anáfase** inicia-se quando as fibras cinetocóricas se encurtam e assim puxam as cromátides irmãs de cada cromossomo, uma para um lado da célula. Neste estágio, ocorre duplicação do número cromossômico celular e aumento das fibras polares, concedendo a célula um formato ovoide. As cromátides são puxadas até os centrosomos e nesse processo é comum observá-las em forma de “V” devido à força de tracionamento gerada inicialmente.

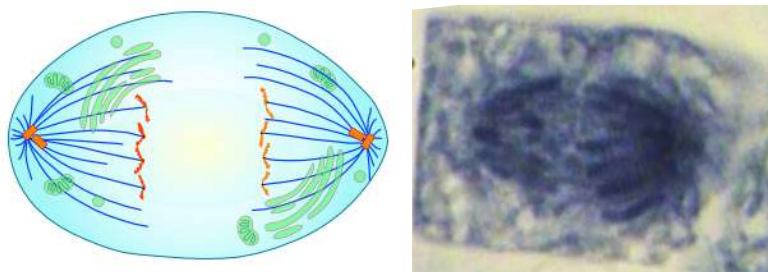


Figura 4 – Anáfase. Esquema à esquerda e micrografia de célula de cebola à direita.

A **telófase** é o estágio final em que todos os cromossomos atingem os lados opostos das células. Ao final da telófase espera-se que as células recém-formadas apresentem formas semelhantes as que iniciaram o processo do ciclo celular. Com isso, a maioria dos eventos que ocorrem são antagônicos aos ocorridos na prófase, como: reaparecimento da carioteca, descondensação dos cromossomos, desintegração das fibras do fuso e direcionamento do centríolo ao lado do núcleo. Durante a telófase forma-se duas massas celulares que necessitam serem separadas no processo denominado “**citocinese**”.

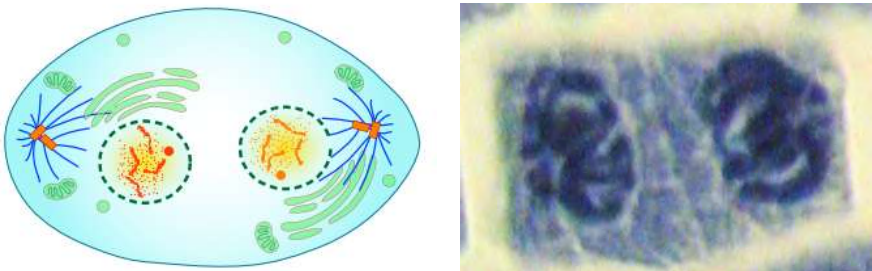


Figura 5 – Telófase. Esquema à esquerda e micrografia de célula de cebola à direita.

A **citocinese** pode ser dividida em animal e vegetal com diferenças marcantes entre elas, principalmente pela presença da parede celular nas células vegetais. Mas o objetivo se mantém, que é separar as massas celulares em duas células de tamanho e conjunto dos componentes intracelulares semelhantes. Na citocinese animal observa-se o auxílio das fibras de áster e dos centríolos, por isso é denominada astral e

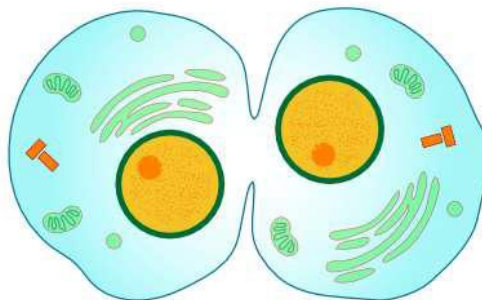


Figura 6 – Citocinese animal.

cêntrica, respectivamente. Enquanto há ausência de ambos nas células vegetais (anastral e acêntrica). Outra diferença está na forma de separação, nas células animais existe um anel contrátil formado de actina e miosina II que as estrangula no sentido extra para intracelular (citocinese centrípeta) (Figura 6). Já nas vegetais, os golgiossomos produzem vesículas ricas em pectinas que se dispõem na placa mediana das células e formam uma “parede” (fragmoplasto) de dentro para fora (citocinese centrífuga) que divide as duas células geradas.

Meiose

Para que ocorra a perpetuação das espécies o processo da reprodução sexuada é praticamente obrigatório, já que, possibilita uma mistura de material genético e assim garante uma maior variabilidade genética. A ação de combinação entre materiais genéticos dos parceiros sexuais se dá através da fecundação dos gametas que são células modificadas que apresentam metade do DNA de uma célula normal (diploide) e foram geradas através do processo meiótico. Durante a formação do gameta, ocorreram inúmeras trocas de segmentos entre cromossomos homólogos (um paterno e outro materno), resultando em células haploides únicas devido sua variabilidade genética, característica central do processo meiótico.

A meiose é antecedida pela intérfase como a mitose, porém ocorre em duas etapas (meiose I e meiose II) e é característica de células germinativas (envolvidas na produção de gametas). A meiose I é denominada reducional, pois, ao final da mesma o número cromossômico é reduzido pela metade, passando a ser haploide. Enquanto a meiose II é conhecida como equacional, pois nela o número cromossômico se mantém mesmo o material genético sendo dividido entre as duas células filhas. Outra diferença marcante da mitose é a quantidade de células geradas, ao final das 2 meioses, observa-se 4 células filhas, enquanto apenas 2 na mitose.

Meiose I. Esta etapa é dividida em 4 fases: prófase I (Figura 7), metáfase I (Figura 8), anáfase I (Figura 9) e telófase I (Figura 10). Dentre elas, a prófase I é a mais extensa e importante, pois nela ocorre a permutação ou crossing-over (no inglês), que é a troca de segmentos de DNA entre cromossomos homólogos, permitindo com isso a variabilidade genética pretendida pela meiose.

Prófase I - Os cromossomos condensam-se e os homólogos se juntam formando tétrades; a carioteca e os nucléolos se desintegram; os centríolos duplicam e dirigem-se para os polos da célula; formam-se as fibras do fuso. A prófase I é dividida em 5 subfases listadas abaixo com seus principais acontecimentos:

Leptóteno → Aparecimento de pontos de rápida condensação, conhecidos como, cromômeros. Neste estágio os cromossomos se contraem e tornam-se visíveis.

Zigóteno → Os cromossomos homólogos ficam lado a lado, caracterizando a sinapse cromossômica. Cada par de homólogos em sinapse forma tétrades (quatro cromátides juntas) ou bivalentes. Os cromossomos continuam se condensando.

Paquíteno → Os cromossomos tornam-se mais condensados, curtos e grossos, e desenvolve-se um complexo sinaptonêmico entre os cromossomos homólogos. Ocorre a troca de segmentos entre cromossomos homólogos, denominada como permutação (crossing-over).

Diplóteno → Ocorre separação dos homólogos, mas os mesmos permanecem ligados por pontos onde ocorreram os crossing overs, chamdos quiasmas.

Diacinese → A condensação cromossômica continua, e os quiasmas movem-se para as pontas dos cromossomos, ocorrendo a terminalização dos quiasmas.

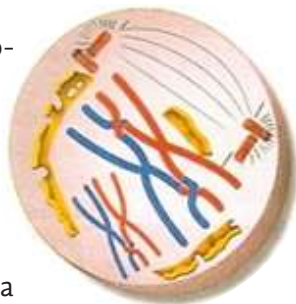


Figura 7 – Prófase I

Metáfase I – As tétrades se distribuem no equador da célula. Formando a placa metafásica dupla. A distribuição em pares nesta etapa permite que ao ocorrer o encurtamento das fibras cinetocóricas as mesmas puxem o cromossomo completo (com duas cromátides) para um polo, não ocorrendo com isso o rompimento do centrômero e consequentemente a redução para células haploides ao final da meiose I.

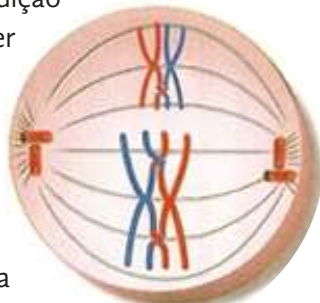


Figura 8 – Metáfase I

Anáfase I – O encurtamento das fibras cinetocóricas puxa os cromossomos homólogos (que estão pareados) para polos opostos enquanto as fibras polares crescem e distanciam as massas celulares.

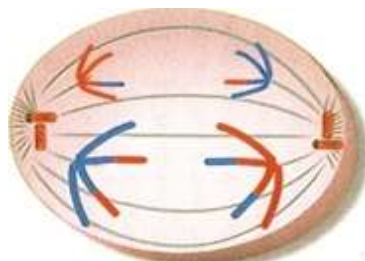


Figura 9 – Anáfase I

Telófase I – Os cromossomos chegam aos polos do fuso e o citoplasma se divide.



Figura 10 – Telófase I

Fonte das imagens: <http://www.infoescola.com>

Existe um período entre a Meiose I e a Meiose II, chamado **intercinese**.

Meiose II. Após o fim da meiose I as células geradas passam por um breve momento denominado **intercinese**. Neste período, a carioteca e o nucléolo se refazem, as fibras do fuso desaparecem e os cromossomos relaxam. Logo em seguida, entram em meiose II, observe que não ocorre a intérfase, portanto não acontece à duplicação do material genético nem das estruturas celulares, esse fato é importante já que a meiose destina-se a gerar gametas (células haploides). A meiose II é dividida em prófase II, metáfase II, anáfase II e telófase II e os eventos que ocorrem nessas etapas são semelhantes aos da mitose.

Controle do Ciclo Celular

As multiplicações celulares são controladas continuamente para evitar que uma célula entre num processo descontrolado de divisões. As células são orientadas por mecanismos que coordenam os eventos de síntese no núcleo e no citoplasma e indicam o início e a conclusão das etapas do ciclo celular. Moléculas controladoras como as ciclinas, cinases dependentes de ciclinas (CDK, em inglês), fatores de crescimento, proteínas reguladoras e outras, fazem parte do grande leque de agentes que influenciam e determinam quais passos as células devem seguir durante o ciclo celular. Esse controle pode ocorrer em diferentes estágios, e por várias moléculas, abaixo podemos observar alguns exemplos.

Substâncias Indutoras

Células próximas ou não geram sinais celulares indicando que uma determinada célula inicie a divisão. Esses sinais podem ser decorrentes da participação de várias moléculas, entre elas, somatomedina, fatores hemopoéticos e o conjunto de substâncias denominado fatores de crescimento.

Normalmente denomina-se o fator de crescimento de acordo com o local de produção ou célula que irá atuar, podemos exemplificar os fatores: fibroblástico (FGF), epidérmico (EGF), derivado das plaquetas (PDGF), hepatócitos (HGF), dos nervos (NGF) e do endotélio vascular (VEGF). Suas ações são semelhantes entre si, porém podem atuar em diferentes etapas celulares. Antagônicos aos fatores de crescimentos, calonas, são substância que inibem a proliferação celular e permitem assim controlar quando e quanto às células devem se multiplicar.

Ciclinas G1/Cdk2

Boa parte do controle do ciclo celular é devido a interações entre proteínas ciclinas e CDK. Ciclinas são moléculas produzidas e degradadas rapidamente em diferentes estágios do ciclo celular. Após as células tomarem a decisão de se dividir e sair da fase G1 (ação estimulada por fatores liberados por outras células), as ciclinas G1 ativam as cinases Cdk2 (do inglês, cyclin-dependent protein kinase 2), as quais iniciam um processo de fosforilações que resulta na indução da replicação do DNA.

O complexo proteico ciclina G1/Cdk2 é denominado de fator promotor da fase S, SPF (do inglês, S phase-promoting factor) e será desfeito após a célula dar continuidade na fase S, evitando que ocorram várias replicações em um mesmo ciclo celular. Durante a G2 existe um processo importante de checagem das moléculas de DNA recém-sintetizadas, caso seja observado algum erro que não pode ser reparado, entrarão em ação moléculas que encaminhará à célula defeituosa a morte.

Ciclinas M/Cdc2

Após as fases de controle durante a intérfase, as células que não apresentarem empecilhos poderão prosseguir para a divisão, essa passagem será desencadeada a partir do complexo MPF, fator promotor de mitose (do inglês, M phase-promoting factor) que é formado

pelas Ciclinas M unidas a Cdc2 (do inglês, cell-division cycle), similar a intérfase, a Cdc2 ativada pelas ciclinas M, inicia um processo de fosforilação de moléculas intermediárias que regularam vários eventos durante a divisão, como: condensação do DNA, formação do fuso mitótico, desintegração da carioteca, entre outros.

O complexo MPF começa sua degradação apenas quando todos os cinetócoros estão ligados as suas fibras que vem dos centrossomos, garantindo assim que ocorrerá uma segregação correta dos cromossomos, caso isso não aconteça, sinais são gerados pelo complexo MPF e a célula interrompe sua divisão.

Supressores Tumorais

Erros no DNA são os principais responsáveis por desencadear a ativação dos supressores tumorais, proteínas como a p53, p16, p21 e pRB. A proteína citoplasmática p53 é sintetizada em resposta a presença de danos no DNA, a p53 também serve como um fator de transcrição, induzindo a produção das p16 e p21 que impedem a ação da Cdk2 e assim bloqueando a replicação do DNA. A pRB também participa em vários processos de controle do ciclo celular, como na sua fosforilação que atua com o fator E2F que monitora a multiplicação celular. A interação entre os supressores com os fatores de crescimentos e com as ciclinas determinam a progressão de todo o processo da divisão celular e possibilita o controle e prevenção da difusão de células defeituosas.

EXERCÍCIOS

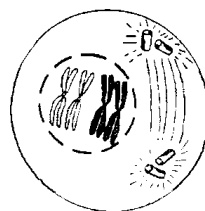
1 – Considerando que uma espécie possui n° de cromossomos nas células somáticas $2n=6$, a célula apresentada na figura abaixo evidencia esses cromossomos em:

- a) metáfase mitótica.
- b) metáfase I.
- c) metáfase II.
- d) anáfase mitótica.
- e) anáfase II



2 – A figura abaixo é característica da Meiose porque só nesse tipo de divisão celular acontece:

- a) separação dos centríolos.
- b) formação do fuso acromático.
- c) manutenção da carioteca.
- d) pareamento dos cromossomos homólogos.
- e) duplicação das cromátides.



3 – Quando uma célula conclui a sua primeira divisão meiótica, resultam:

- a) duas células diplóides.
- b) quatro células diplóides.
- c) quatro células haplóides.
- d) duas células haplóides.
- e) duas células somáticas.

4 – Relacione as fases meióticas (coluna I) com os respectivos fenômenos (coluna II):

Coluna I	Coluna II
1) zigóteno	() Migração dos cromossomos homólogos para os polos
2) paquíteno	() pareamento dos homólogos
3) diplóteno	() migração dos cromossomos irmãos para os polos.
4) anáfase I	() visualização dos quiasmas.
5) anáfase II	() ocorrência do crossing-over

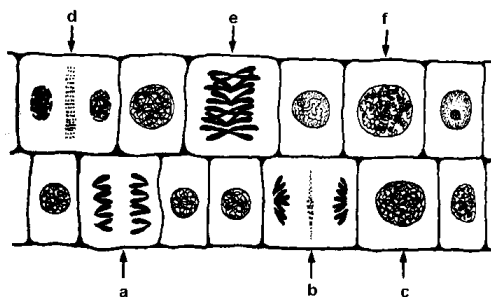
A sequência correta, de cima para baixo, na coluna II é

- a) 4, 1, 2, 3, 5
- b) 4, 1, 5, 2, 3
- c) 4, 1, 5, 3, 2
- d) 4, 1, 3, 2, 5
- e) 4, 2, 5, 1, 3

5 – Uma evidente diferença existente entre a anáfase da mitose e as anáfases I e II da meiose é que os cromossomos em migração para os pólos celulares são:

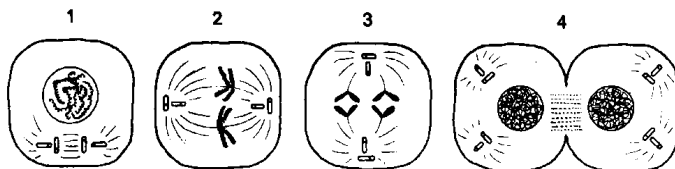
- a) irmãos nas anáfases I e II e homólogos na anáfase da mitose.
- b) homólogos nas anáfases I e II e irmãos na anáfase da mitose.
- c) homólogos na anáfase I e irmãos na anáfase II e na anáfase da mitose.
- d) irmãos na anáfase I e anáfase da mitose e homólogos na anáfase II.
- e) irmãos nas anáfases I e II e anáfase da mitose.

6 – A figura a seguir representa o tecido meristemático de uma planta, onde podem ser observadas células em diferentes fases de divisão. Qual das alternativas corresponde à sequência do processo mitótico?



- a) $a \rightarrow b \rightarrow c \rightarrow d \rightarrow e \rightarrow f$
- b) $c \rightarrow f \rightarrow e \rightarrow a \rightarrow b \rightarrow d$
- c) $f \rightarrow b \rightarrow a \rightarrow e \rightarrow d \rightarrow c$
- d) $e \rightarrow f \rightarrow c \rightarrow a \rightarrow b \rightarrow d$
- e) $f \rightarrow e \rightarrow c \rightarrow b \rightarrow d \rightarrow a$

7 – Em relação à mitose:



Relacione as fases da mitose: anáfase, telófase, metáfase e prófase, com os respectivos números das figuras acima:

- a) 4 – 3 – 2 – 1
- b) 3 – 4 – 2 – 1
- c) 1 – 2 – 3 – 4
- d) 2 – 3 – 4 – 1
- e) 3 – 1 – 2 – 4

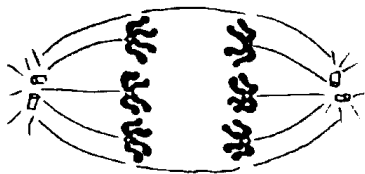
8 – A consequência mais importante da mitose é:

- a) determinar a diferenciação celular.
- b) a produção de gametas e esporos haplóides.
- c) a produção de células iguais à célula mãe.
- d) aumentar a variabilidade genética dos seres vivos.
- e) aumentar a taxa de mutação.

9 – Os itens abaixo se referem à mitose e todos eles estão corretos, exceto:

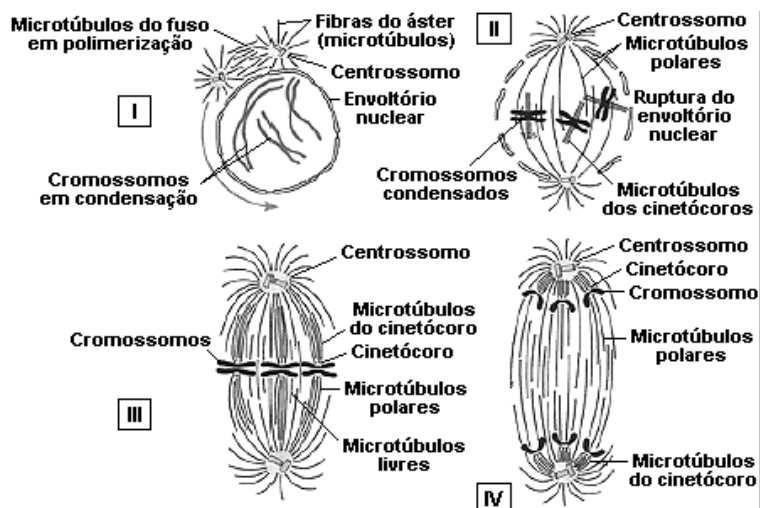
- a) É um processo de divisão celular importante para o crescimento dos organismos.
- b) Ocorre nas células somáticas de animais e vegetais.
- c) Uma célula-mãe origina duas células-filhas com o mesmo número de cromossomos.
- d) A duplicação do DNA ocorre na fase da metáfase.
- e) Na fase da telófase, forma-se uma nova membrana nuclear em torno dos cromossomos e o citoplasma se divide.

10 – Considerando uma célula com 6 cromossomos ($2n=6$) que esteja em divisão, o esquema ao lado representaria uma:



- a) anáfase I da meiose.
- b) metáfase I da meiose.
- c) metáfase II da meiose.
- d) anáfase II da meiose.
- e) anáfase mitótica.

11 – (UEL – 2007) Analise as figuras a seguir.



Fonte: JUNQUEIRA, L. C. & CARNEIRO, J. "Biologia Celular e Molecular". Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 184

As figuras I, II, III e IV dizem respeito, respectivamente, às seguintes fases da mitose:

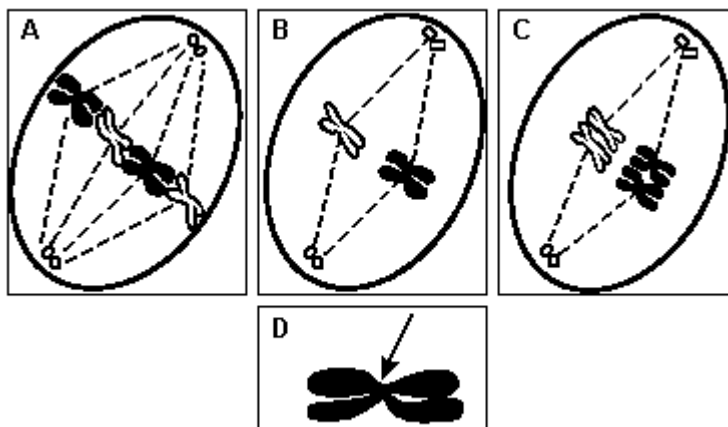
- Anáfase, metáfase, início da prófase, fim da prófase.
- Início da prófase, fim da prófase, metáfase, anáfase.
- Início da prófase, fim da prófase, anáfase, metáfase.
- Metáfase, início da prófase, fim da prófase, anáfase.
- Metáfase, anáfase, início da prófase, fim da prófase.

12 – (UFSC – 2005) A Mitose e a Meiose são importantes processos biológicos, pois permitem que o número de cromossomos de uma célula permaneça igual, ou seja reduzido, para possibilitar sua restauração numérica após a fecundação. Com relação aos eventos e aos resultados destes dois processos, é CORRETO afirmar que:

- (01) ao contrário da Mitose, que ocorre em todas as células, a Meiose restringe-se àquelas da linha germinativa, que produzirão gametas.
- (02) nos dois processos, ocorre a compactação da cromatina, fenômeno este que, além de facilitar a divisão correta dos cromossomos, impede que o material genético seja atacado por enzimas, presentes no citoplasma, que destroem o DNA.
- (04) uma mutação que ocorra em uma das cromátides de uma célula somática será transmitida a todas as suas células-filhas, através da divisão mitótica.
- (08) a Mitose é o sistema de reprodução dos organismos nos quais não existe a presença de sexo nem a formação de células germinativas.
- (16) se considerarmos, em uma mesma espécie, duas células-filhas, uma originada por Mitose e a outra por Meiose, a primeira conterá metade do número de cromossomos e o dobro da quantidade de DNA da segunda.
- (32) na Meiose, existe a possibilidade de ocorrer o fenômeno de recombinação, que é a troca de segmentos entre quaisquer dois cromossomos, gerando, com isso, alta variabilidade genética para os indivíduos envolvidos.
- (64) a Meiose compreende duas etapas de divisão cromossômica, sendo que, após a primeira, o número de cromossomos das células-filhas é metade do das células-mães.

Soma das alternativas corretas ())

13 – Os esquemas A, B e C a seguir representam fases do ciclo de uma célula que possui $2n = 4$ cromossomos.



a) A que fases correspondem as figuras A, B e C? Justifique.

b) Qual é a função da estrutura cromossômica indicada pela seta na figura D?

Neste capítulo falaremos sobre a hereditariedade das características dos seres vivos. Quem primeiro examinou e chegou a conclusões que geraram os conhecimentos que usamos até hoje foi Gregor Mendel.

O que é genética?

Alguém já comentou que você tem o nariz de seu pai, ou que seus olhos são iguais aos de sua mãe? Ou ainda, que você se parece com seus irmãos? Porque será que somos tão parecidos com nossos familiares? Para encontrar as respostas para estas questões precisamos recorrer à genética. Esta é a área da biologia que estuda o DNA, nosso material hereditário encontrado no núcleo de nossas células e em algumas organelas, tais como mitocôndrias e cloroplastos. A **Genética** estuda como este material hereditário se transmite de geração em geração, o modo como ele se expressa e como pode ser alterado ao longo do tempo.

Gregor Mendel foi o primeiro cientista a descobrir os mecanismos básicos da hereditariedade e é considerado o “pai” da Genética atual.

Ideias sobre herança antes de Mendel

As questões de como as características se transmitem de geração a geração sempre despertou curiosidade e muitas hipóteses foram lançadas até a comprovação de suas bases por Gregor Mendel. Uma das primeiras ideias foi postulada por Anáxagoras de Clazomene (500-428 a.C), o qual defendia que o sêmen produzido pelo homem continha o protótipo de cada órgão do futuro organismo. Para Anaxágoras, o papel da mulher seria apenas o de receber e de nutrir o bebê até seu nascimento. Outra ideia sobre hereditariedade foi lançada pelo filósofo grego Hipócrates de Cos (460-370 a.C), o qual propôs a hipótese da pangênese. De acordo com Hipócrates, cada órgão ou parte do corpo

de um indivíduo produziria “gêmulas”, ou partículas hereditárias, que migrariam para o sêmen do macho e da fêmea. No momento da concepção essas gêmulas se misturariam, formado um novo indivíduo. Isso explicaria a grande semelhança entre pais e filhos. Outro filósofo grego, Aristóteles (284-322 a.C), explicava que na formação de um novo ser o papel da mãe seria o de fornecer a matéria responsável por nutrir o ser em formação, já o pai, por meio do sêmen, contribuiria com a “essência”, transmitindo-lhe a alma, fonte da forma e do movimento. Desde a época de Aristóteles muito tempo se passou até que novas ideias sobre herança fossem estabelecidas. Dando sequência ao conhecimento de como as características se transmitem de geração a geração, o médico inglês Willian Harvey (1578-1657) propôs que todo ser formado dependia da fecundação de um ovo, produzido pela fêmea, pelo esperma do macho. A partir desta concepção um grupo de pesquisadores acreditava que neste ovo já existiria um indivíduo pré-formado, outros acreditavam que este ser estaria abrigado no espermatozoide.

Quem foi Mendel

Os princípios básicos sobre a hereditariedade, como conhecidos nos dias de hoje, foram estabelecidos por **Gregor Mendel** (Figura 1). Nascido em julho de 1822 na região da Morávia, na atual República Tcheca, Mendel era filho de horticultores pobres, o que não impediu que alcançasse um alto grau de escolaridade. Em 1843, ingressou como noviço no monastério agostiniano em Brno. Após a conclusão de seus estudos, em agosto de 1847, Mendel foi ordenado padre aos 25 anos e começou a atuar como professor. Sempre



Figura 1 – Gregor Mendel

Fonte: Wikipedia (2015)

destacado em suas funções, Mendel deu continuidade aos seus estudos na Universidade de Viena, onde aprendeu, entre outras coisas, a desenhar e executar um trabalho científico. Em 1853, já formado, retornou para Brno onde desenvolveu, entre 1856 e 1864, suas hoje famosas experiências com plantas. Em fevereiro de 1865, aos 43 anos, apresentou os resultados de suas experiências em palestras para a Sociedade de Ciências Naturais de Brno. O conteúdo apresentado nestas palestras foi publicado em 1866. Apesar da importância dos seus experimentos, da qualificação da plateia que assistiu às palestras e ao interesse geral pelos mecanismos de herança, na época o efeito dos resultados da pesquisa de Mendel foi mínimo. Ele morreu aos 61 anos, como abade de seu monastério e sem o reconhecimento por sua notável contribuição à Genética.

A primeira Lei de Mendel

Durante seus estudos Mendel conheceu grandes questões a serem respondidas pela Biologia, entre as quais se destacava a hereditariedade. Visto que até então ninguém havia chegado a uma base conclusiva sobre o assunto, ele verificou que uma das maneiras de estudar a hereditariedade seria através de cruzamentos entre variedades que diferissem quanto a características hereditárias com traços contrastantes. Esses experimentos levaram Mendel a descobrir que as características são herdadas segundo regras bem definidas e propôs uma explicação para a existência dessas regras. Seu trabalho genial colocou-o no nível dos maiores cientistas da humanidade.

Um dos grandes méritos do trabalho de Mendel foi o cuidadoso planejamento experimental, incluindo a formulação de hipóteses, análises matemáticas para comprovação de seus resultados e elaboração de um mecanismo para explicá-los.

O primeiro cuidado que Mendel teve na realização de seus experimentos foi com a escolha do material de estudo. As principais razões que o levaram a optar pelas **ervilhas** (*Pisum sativum*) foram:

- 1) a facilidade de cultivo;
- 2) a presença de plantas de caracteres nitidamente distintos e facilmente diferenciáveis;
- 3) a obtenção de descendência fértil a partir do cruzamento entre variedades distintas;
- 4) o ciclo de vida curto, o que permite obter várias gerações em pouco tempo e
- 5) a facilidade de protegê-las contra polinização estranha, viabilizando os experimentos com polinização artificial.

As ervilhas são plantas ditas hermafroditas, já que numa mesma flor há órgãos reprodutores masculinos e femininos. Como estas estruturas ficam encobertas, os óvulos de uma flor são fecundados, na maioria dos casos, por seus próprios grãos de pólen, ocorrendo o que chamamos de autofecundação.

Inicialmente Mendel selecionou 34 variedades de ervilhas, mas apenas sete foram selecionadas para seus cruzamentos, já que apresentavam duas formas contrastantes e produção de híbridos férteis quando cruzadas entre si. Abaixo estão listadas as sete características estudadas por Mendel.

	Características	Traços contrastantes	
1	Forma da semente	Lisa	Rugosa
2	Cor da semente (endosperma)	Amarela	Verde
3	Cor do revestimento da semente	Cinza	Branca
4	Cor da vagem	Amarela	Verde
5	Forma da vagem	Inflada	Estreitada
6	Posição das flores	Axial	Terminal
7	Altura da planta	Alta	Anã

Antes de iniciar cada cruzamento, Mendel certificava-se de estar lidando com plantas de **linhagens puras**. Podemos definir este termo como linhagens que geram progênie igual a si ao longo das gerações.

Para Mendel realizar cruzamentos com plantas que naturalmente

se autofecundavam, ele valeu-se da técnica de **polinização artificial**, realizando o que chamamos de **fecundação cruzada**. Nesta técnica, antes do pólen estar maduro e do estigma estar pronto para receber este pólen, Mendel abria a flor e cortava os estames contendo os grãos de pólen. Logo após, Mendel fecundava o estigma desta flor com os grãos de pólen trazidos de outra planta que apresentasse a característica com o traço desejado.

Mendel tomou o cuidado de analisar apenas uma característica de cada vez (monohibridismo). Ao cruzar plantas altas com plantas baixas, por exemplo, ele desconsiderava características como a cor da semente, a posição das flores no caule, etc.

Mendel iniciou seus experimentos de monohibridismo realizando a fecundação cruzada de linhagens puras com traços contrastantes, por exemplo, cruzando uma linhagem pura de sementes lisas com uma linhagem pura de sementes rugosas. Essa geração é chamada de “**parental**” e representada pela letra “**P**”. Quando os descendentes da geração parental nasciam formavam a **primeira geração de filhos**, ou “**F1**”. Os descendentes da F1 eram cultivados e autofecundados, dando origem a **segunda geração de filhos**, ou “**F2**”.

Em relação aos resultados dos cruzamentos, Mendel observou que os indivíduos que formavam a F1 apresentavam somente um dos traços de uma linhagem parental, ou seja, os indivíduos da F1 eram todos iguais a mãe ou ao pai. Por exemplo, o cruzamento de plantas puras de sementes lisas com plantas puras de sementes rugosas sempre resultava em plantas de sementes lisas. Esse resultado era observado tanto quando o pólen da geração parental era de plantas de sementes lisas e o óvulo de plantas de sementes rugosas ou vice-versa. Em vista destes resultados Mendel se perguntou: será que um dos traços (neste caso, sementes rugosas) havia desaparecido?

Para responder a este questionamento, Mendel cultivou as sementes da F1 e permitiu que as plantas produzidas sofressem autofecundação, formando a F2. Ao contabilizar a F2 Mendel obteve dois grandes resultados. O primeiro foi que as sementes rugosas voltaram

a aparecer e este padrão se mantinha nos cruzamentos envolvendo todas as características analisadas. Assim, segundo Mendel, havia um traço que ficava em **recesso** na geração F1 e reaparecia na geração F2. Com base neste resultado, Mendel denominou o traço que desaparece na F1 de **recessivo** e o traço que não desaparece na F1 de **dominante**.

Essa observação permitiu que Mendel avançasse em suas conclusões, o traço recessivo não desaparece nem se dilui na F1, simplesmente o que ocorre é que não se manifesta, porém a informação deste traço se mantém presente. A grande conclusão deste fato é que, nas palavras de Mendel, existem “**fatores**” para cada traço de cada característica e esses fatores são puros e indissolúveis. Assim surge a ideia de que a **herança é particulada**.

O segundo grande resultado de Mendel foi que a proporção de indivíduos manifestando o traço dominante na F2 era sempre de aproximadamente $\frac{3}{4}$ (75%) e a proporção de indivíduos manifestando o traço recessivo era sempre de $\frac{1}{4}$ (25%). Simplificando, essa relação era sempre de aproximadamente três indivíduos manifestando o traço dominante para um indivíduo manifestando o traço recessivo, ou simplesmente **3:1**.

Um resumo de todos os resultados obtidos por Mendel, analisando as sete características estudadas em ervilhas, pode ser visualizado abaixo.

Característica estudada e cruzamento de linhagens puras da geração parental (P)	Resultado da F1	Resultado da F2 (autofecundação da F1)	Proporção da F2
Forma da semente Lisa X rugosa	100% lisas	lisas 1.850 rugosas	2,96:1
Cor da semente Amarela X verde	100% amarelas	6.022 amarelas 2.001 verdes	3,01:1
Cor do revestimento da semente Cinza X branca	100% cinzas	705 cinzas 224 brancas	3,15:1

Característica estudada e cruzamento de linhagens puras da geração parental (P)	Resultado da F1	Resultado da F2 (autofecundação da F1)	Proporção da F2
Cor da vagem Verde X amarela	100%verdes	428 verdes 152 amarelas	2,82:1
Forma da vagem Inflada x estreitada	100% inflada	882 infladas 299 estreitadas	2,95:1
Posição das flores Axial X terminal	100% axial	651 axiais 207 terminais	3,14:1
Altura da planta Alta X anã	100% altas	787 altas 277 anãs	2,84:1

Essa constância nos resultados observados nos diferentes cruzamentos levou Mendel a pensar na existência de uma lei geral, responsável pelo mecanismo de herança das ervilhas. Com base em seus resultados foi elaborada a **Primeira Lei de Mendel** que postula o seguinte:

- 1) cada característica hereditária é determinada por um par de fatores, transmitidos em igual quantidade pelo pai e pela mãe.
- 2) Os fatores de cada par separam-se quando os indivíduos produzem os gametas.

De acordo com estes princípios podemos interpretar os cruzamentos realizados por Mendel. Por exemplo, quando uma planta pura de semente lisa é cruzada com uma planta pura de semente rugosa, a primeira apresentará dois fatores para o traço liso e a segunda planta dois fatores para o traço rugoso. Na produção de gametas a planta de semente lisa passará para o filho apenas um fator do traço liso e a rugosa transmitirá apenas um fator o traço rugoso. Desta forma, os indivíduos híbridos da geração F1 serão todos lisos, mas possuirão um fator para o traço liso e um fator para o traço rugoso. Esse indivíduo poderá formar dois tipos de gametas na mesma proporção: ou seja,

metade dos gametas conterá um fator para o traço liso e a outra metade um fator para o traço rugoso. A autofecundação da F1 formará uma F2 contendo uma proporção de três plantas lisas para uma rugosa (Figura 2).

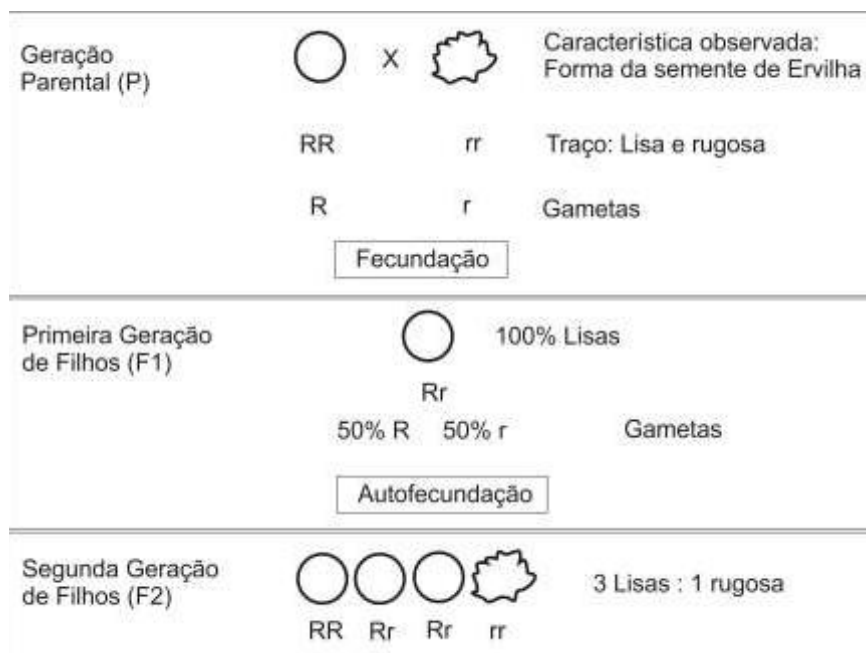


Figura 2. Esquema de um cruzamento monohíbrido de Mendel, considerando a característica forma da semente de ervilha.

Os fatores mendelianos são representados nos cruzamentos 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.

Indivíduos que apresentam dois fatores iguais para uma dada característica são ditos **homozigotos**, tratam-se dos indivíduos **RR** ou **rr** ilustrados na Figura 2. Indivíduos que possuem dois fatores diferentes para uma característica, por exemplo, os **Rr**, são ditos **heterozigotos**. Ao contrário dos indivíduos homozigotos, os

heterozigotos podem formar dois tipos de gametas, neste caso, gametas **R** ou gametas **r**.

A primeira Lei de Mendel hoje

Na época de Mendel pouco se sabia sobre a transmissão das características de geração para geração e houve muitas mudanças nas terminologias utilizadas em seus trabalhos até a atualidade. O termo **gene**, por exemplo, não era conhecido por Mendel. Sabemos que nos cruzamentos para uma dada característica (monohíbridos), Mendel estava trabalhando com características condicionadas por um único gene. Desta forma, podemos definir gene como um fator herdado que condiciona uma característica. É válido destacar aqui que muitas características (a grande maioria) são condicionadas por mais de um gene, é o que chamamos de **herança poligênica**. Num sentido mais amplo, gene poderia ser definido como um fragmento de material genético que codifica para uma função.

Hoje também sabemos que um gene pode existir em diferentes estados, os **alelos**. Mendel desconhecia este termo e se referia aos alelos como fatores (ou traços). Assim, o gene que codifica para a característica textura da semente da ervilha, ocorre em dois estados, ou seja, apresenta dois alelos, liso (**R**) e rugoso (**r**).

Os alelos são encontrados em um local específico do cromossomo, chamado de **lócus**. Alelos diferentes para um determinado gene ocupam o mesmo **lócus** em **cromossomos homólogos**. Cromossomos homólogos são aqueles que apresentam alelos lado a lado, codificando para as mesmas características. Indivíduos com dois alelos iguais para um determinado **lócus** são ditos **homozigotos** e com dois alelos diferentes para um dado **lócus** são denominados de **heterozigotos**.

Na terminologia atual também podemos definir o termo **genótipo** como a soma de todos os alelos de todos os genes de um organismo. Estamos nos referindo ao genótipo quando mencionamos, por exemplo, que uma planta de ervilha é homozigota dominante (**RR**) ou heterozigota (**Rr**) em relação à forma da semente. O termo **fenótipo** pode ser

compreendido como a manifestação do genótipo, através do produto da expressão gênica em um dado ambiente, neste caso, o fenótipo das ervilhas quanto à forma da semente seria “Lisa” ou “Rugosa”.

Hoje podemos compreender os resultados de Mendel quando analisamos o comportamento dos cromossomos e dos alelos na **meiose**, a divisão celular que leva a formação dos gametas. Esta interpretação pode ser visualizada na Figura 3. Nesta Figura é possível observar os alelos responsáveis pela determinação da forma da semente da ervilha, representados pelas letras **R** e **r**. Na primeira divisão da meiose, na anáfase I, os cromossomos homólogos se separam e, consequentemente, os alelos de um determinado gene também. Na segunda divisão da meiose, durante a anáfase II, são as cromátides-irmãs que se separam. Assim, um indivíduo **Rr** produz metade dos gametas com o alelo **R** e a outra metade com o alelo **r**.

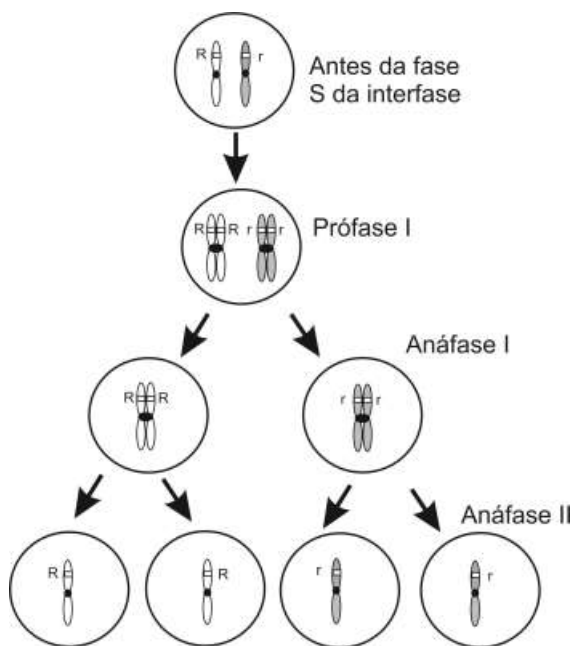


Figura 3. Comportamento dos cromossomos e dos alelos (**R** e **r**) responsáveis pela característica forma da semente da ervilha durante a meiose.

Uma forma fácil de representar e de entender os cruzamentos realizados por Mendel é mediante a utilização do **quadrado de Punnet**, desenvolvido pelo geneticista Reginald C. Punnet em 1917. O quadrado de Punnet é um diagrama utilizado para prever os resultados de um determinado cruzamento. Com ele é possível visualizar os gametas de cada genitor e os possíveis genótipos resultantes. Através desta representação, veja como ficariam os resultados dos cruzamentos esquematizados na Figura 2.

Cruzamento entre RR e rr (parentais)				Cruzamento entre Rr e Rr (F1)			
Gametas produzidos pela fêmea		Gametas produzidos pelo macho		Gametas produzidos pela fêmea		Gametas produzidos pelo macho	
		R	R			R	R
		Rr (Liso)	Rr (Liso)			RR (Liso)	Rr (Liso)
r	r	Rr(Liso)	Rr (Liso)	r	r	Rr (Liso)	rr (Rugoso)

Cruzamento teste

Na genética, muitas vezes, é importante saber se um indivíduo que apresenta o fenótipo dominante é homozigoto ou heterozigoto, por exemplo, será que o indivíduo de sementes lisas é **RR** ou **Rr**? Esse questionamento pode ser resolvido pelo **cruzamento teste**, que consiste em cruzar o organismo com fenótipo dominante, para o qual queremos saber o genótipo, representado como **R-**, com um organismo de fenótipo recessivo, o qual sempre terá o genótipo **rr**. Vejamos a seguir os dois resultados possíveis para este cruzamento e a interpretação para cada resultado.

Cruzamento teste: R- x rr		
Resultado	100% das ervilhas apresentaram o fenótipo liso para a forma da semente	50% das ervilhas apresentam o fenótipo liso para a forma da semente e 50% apresentam o fenótipo rugoso
Interpretação	<p>O indivíduo R- é RR</p> <p>O indivíduo RR produz apenas gametas "R" e o indivíduo rr produz apenas gametas com o alelo "r". Neste caso a união destes dois tipos de gametas formará apenas indivíduos Rr de fenótipo liso para a forma das sementes.</p>	<p>O indivíduo R- é Rr</p> <p>O indivíduo Rr formará metade dos gametas com o alelo "R" e a outra metade com o alelo "r". O indivíduo rr só formará gametas com o alelo "r". Logo 50% dos indivíduos formados será Rr de fenótipo liso e a outra metade será rr de fenótipo rugoso.</p>

Assim, olhando a progênie do cruzamento teste poderemos saber se o indivíduo dominante é homozigoto ou heterozigoto.

A segunda Lei de Mendel

Mendel estendeu seu trabalho, produzindo cruzamentos entre linhagens puras para duas características (**cruzamentos diíbridos**). Por exemplo, ele estabeleceu uma linhagem pura de forma de semente lisa (**RR**) e cor do revestimento da semente cinza (**BB**) e outra linhagem pura de forma da semente rugosa (**rr**) e cor do revestimento da semente branco (**bb**). A partir do cruzamento destas linhagens como progenitores (P), Mendel obteve uma F1 onde

todos os indivíduos apresentavam sementes lisas e cinzas (**RrBb**). A geração F2, obtida pela autofecundação destas plantas da F1, não apresentava mais a proporção de 3/4 dominantes para 1/4 recessivos. Agora a relação foi de 9/16 para sementes com ambas as características dominantes (lisas e cinzas), 3/16 para uma característica dominante e outra recessiva (lisas e brancas), 3/16 para a outra característica dominante e outra recessiva (rugosas e cinzas) e 1/16 para as duas características recessivas (rugosas e brancas). Na Figura 4 estão esquematizados estes resultados.

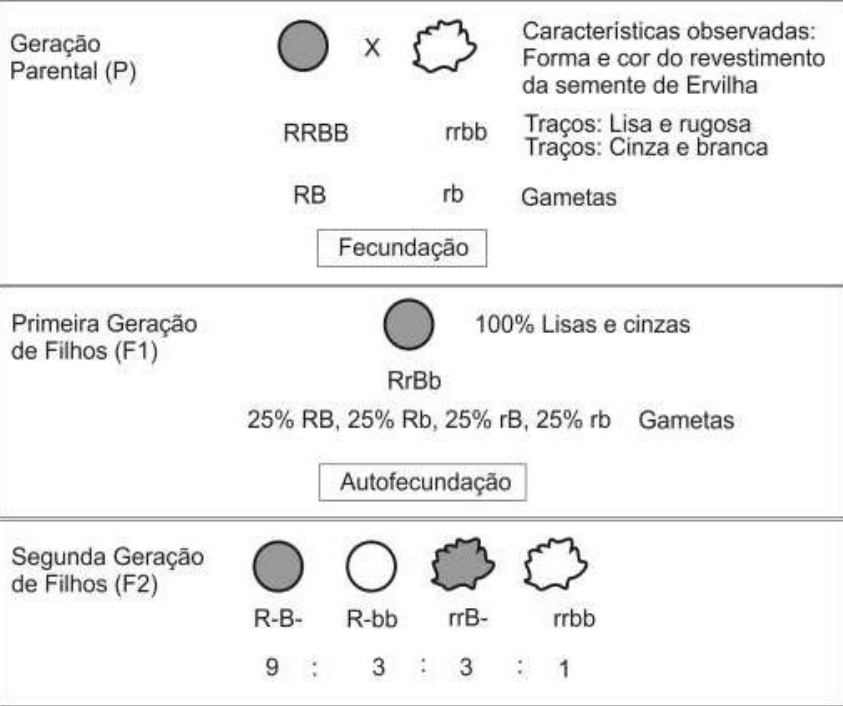


Figura 4. Esquema dos cruzamentos diíbridos de Mendel considerando a característica forma e cor da semente de ervilha.

Podemos visualizar o resultado do cruzamento da F1 (**RrBb x RrBb**) em um quadrado de Punnet como a seguir:

		Gametas produzidos pelo macho			
		RB	Rb	rB	Rb
Gametas produzidos pela fêmea	RB	RRBB (lisa/cinza)	RRBb (lisa/cinza)	RrBB (lisa/cinza)	RrBb (lisa/cinza)
	Rb	RRBb (lisa/cinza)	RRbb (lisa/branca)	RrBb (lisa/cinza)	Rrbb (lisa/branca)
	rB	RrBB (liso/cinza)	RrBb (lisa/cinza)	rrBB (rugosa/cinza)	rrBb (rugosa/cinza)
	rb	RrBb (lisa/cinza)	Rrbb (lisa/branca)	rrBb (rugosa/cinza)	rrbb (rugosa/branca)
		Genótipo (Fenótipo)	Genótipo (Fenótipo)	Genótipo (Fenótipo)	Genótipo (Fenótipo)

Com base nos resultados obtidos no cruzamento ilustrado na Figura 4 e em outros cruzamentos, Mendel elaborou a hipótese de que, na formação dos gametas de plantas contrastantes quanto a duas características, os fatores de uma dada característica separam-se independentemente dos fatores que condicionam a outra característica.

Estas observações permitiram a elaboração da **Segunda Lei de Mendel**, ou lei da segregação independente, que afirma que durante a formação dos gametas, a segregação ou separação dos fatores de uma característica (hoje chamados de alelos) é independente da separação dos alelos da outra característica, ou seja, do outro gene. De acordo com este princípio, a separação dos fatores **R** e **r** ocorrem de forma independente da separação dos outros dois fatores, **B** e **b**. De modo que um indivíduo **RrBb** forma, em igual quantidade, os gametas **RB**, **Rb**, **rB** e **rb**.

A segunda Lei de Mendel Hoje

A Segunda Lei de Mendel se aplica a características codificadas por genes situados em pares de cromossomos homólogos diferentes. Cada par de cromossomos homólogos separa-se, independentemente de todos os outros pares, durante a anáfase I da meiose. Desta forma, se os alelos do gene que codifica para a forma da semente de ervilha estiverem localizados em um par de homólogos diferente do par de homólogos que condiciona a cor da semente, a segregação destes homólogos ocorrerá de forma independente e, conseqüentemente, a separação dos alelos dos dois genes também ocorrerá de forma independente.

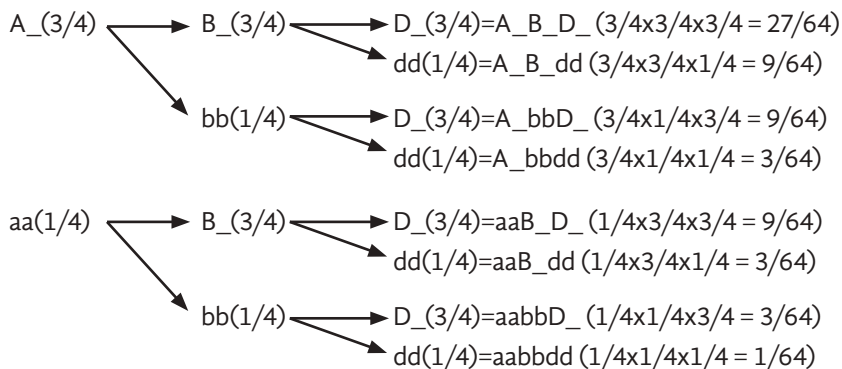
No entanto, se os genes que condicionam a forma e a cor da semente estiverem em um mesmo par de cromossomos homólogos estes migrarão juntos durante a anáfase I e ficarão no mesmo gameta, a menos que ocorra crossing-over (ou recombinação) entre eles. Desta forma, a Segunda Lei de Mendel, não é tão geral quanto Mendel acreditava, sendo válida somente para casos em que os genes estão em cromossomos homólogos diferentes ou quando a localização destes genes num mesmo cromossomo é distante a ponto de ocorrer crossing-over entre eles.

Diagrama ramificado

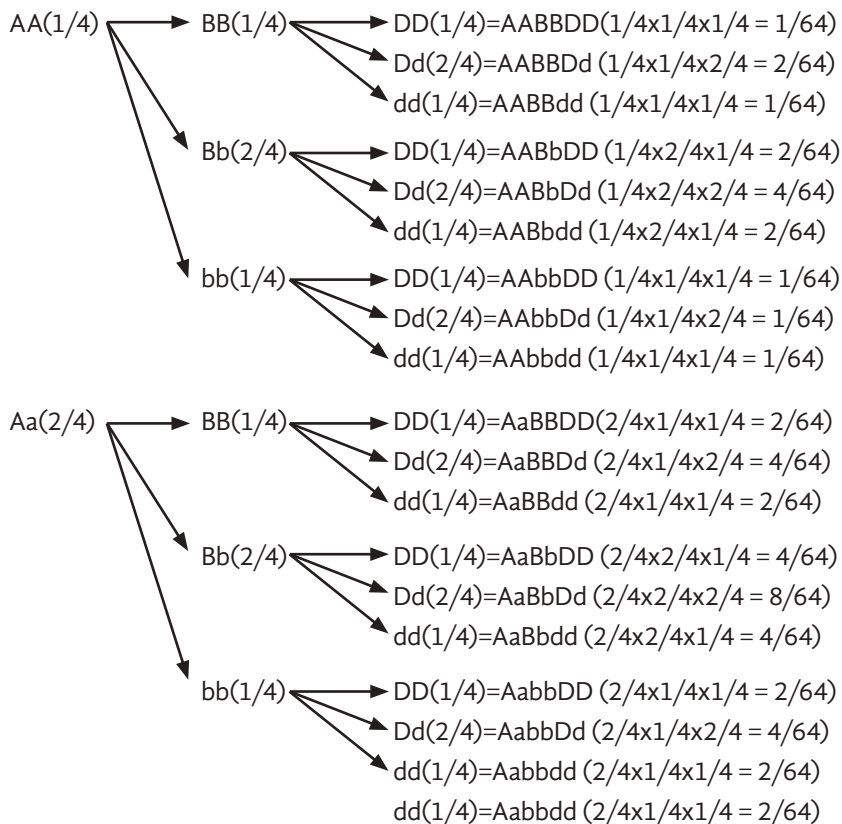
Quando estamos diante de um cruzamento com mais de dois genes com dois alelos o quadrado de Punnet fica muito grande e pode-se utilizar uma forma mais simples para se visualizar os resultados destes cruzamentos, trata-se do diagrama ramificado. No esquema abaixo está representado um diagrama ramificado para três genes com dois alelos e dominância completa nos três genes (***AaBbDd***)

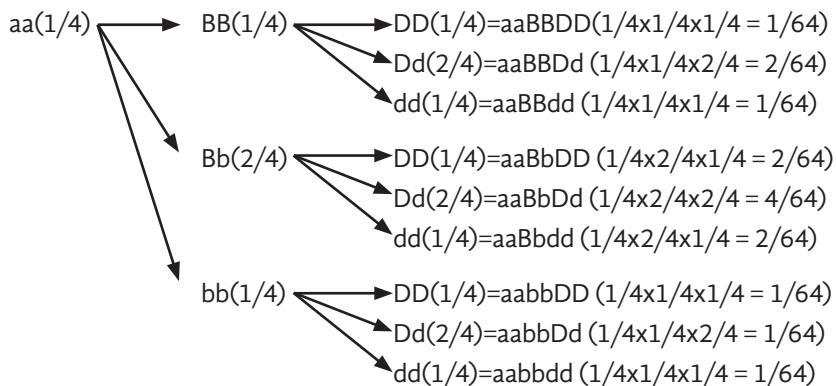
Cruzamento: ***AaBbDd*** x ***AaBbDd***

Resultados para os fenótipos:



Resultados para os genótipos:





O entendimento da genética avançou depois dos trabalhos pioneiros de Mendel, seus estudos foram fundamentais para a biologia e para as ciências como um todo. A organização, o planejamento, a quantificação e os testes de seus resultados foram pioneiros para a época, sendo as informações geradas por Mendel a base da genética atual.

EXERCÍCIOS

- 1 – Comente sobre as razões da ervilha ter sido um organismo tão apropriado para os estudos de Mendel sobre hereditariedade.
- 2 – Como era realizada a polinização artificial de ervilhas com traços contrastantes?
- 3 – Defina os seguintes termos:
 - a) Dominante
 - b) Recessivo
 - c) Homozigoto
 - d) Heterozigoto
 - e) Genótipo
 - f) Fenótipo
- 4 – Na geração parental Mendel cruzava plantas puras de traços contrastantes para uma determinada característica e gerava, na F1, plantas híbridas com o fenótipo de um dos parentais. Explique o que são plantas puras e híbridas de acordo com Mendel.
- 5 – Como Mendel interpretou a proporção de 3:1 obtida na F2 de seus cruzamentos com ervilhas?
- 6 – A finalidade do cruzamento-teste é determinar:
 - a) o número de genes responsáveis por uma característica monogênica
 - b) o padrão de herança de uma característica monogênica.
 - c) a recessividade de uma característica.
 - d) o grau de penetrância de uma característica.
 - e) a homozigose ou a heterozigose de um fenótipo dominante.

7 – O cruzamento de dois indivíduos Aa produzirá descendência constituída por:

- a) 100% de indivíduos AA.
- b) 75% de indivíduos AA e 25% aa.
- c) 50% de indivíduos AA e 50% aa.
- d) 25% de indivíduos AA, 25% aa e 50% Aa.
- e) 100% de indivíduos aa.

8 – Os genes A e B estão em cromossomos diferentes. No cruzamento entre indivíduos duplo heterozigotos AaBb espera-se obter:

- a) apenas indivíduos AaBb.
- b) indivíduos AB e ab na mesma proporção.
- c) indivíduos AABB e aabb, na proporção de 3:1, respectivamente.
- d) indivíduos A-B-, A-bb, aaB- e aabb, na proporção de 9:3:3:1, respectivamente
- e) indivíduos A-B-, A-bb, aaB- e aabb, na mesma proporção.

9 – Dentre as afirmações abaixo é **incorreto** afirmar que:

- a) Durante a meiose, na formação dos gametas, o número de cromossomos é reduzido à metade e, depois, na fecundação, restabelece-se o número inicial. Isto garante a constância do número de cromossomos de uma espécie ao longo das gerações.
- b) De acordo com a Primeira Lei de Mendel cada característica é determinada por um par de fatores que se separam na formação dos gametas, indo um fator do par para cada gameta.
- c) Quando os alelos de uma característica são iguais fala-se em condição heterozigótica (para a qual Mendel usava o termo puro) e, quando os alelos são diferentes, fala-se em condição homozigótica (para a qual Mendel usava o termo híbrido).
- d) Uma mesma característica pode apresentar duas ou mais formas. Cada forma é denominada de fenótipo.
- e) O termo genótipo pode ser aplicado tanto ao conjunto total de genes de um indivíduo como a cada gene em particular.

10 – De acordo com a Segunda Lei de Mendel os fatores para duas ou mais características segregam-se de maneira independente, distribuindo-se para os gametas ao acaso. De acordo com essa lei, podemos concluir que um indivíduo de genótipo AABb terá gametas:

- a) A, B e b.
- b) AA e Bb.
- c) AB e Ab.
- d) AA, AB, Ab e Bb.
- e) Aa e Bb.

VARIAÇÃO ALÉLICA E FUNCIONAMENTO GÊNICO

Maria de Mascena Diniz Maia e Hildson Dornelas Angelo da Silva

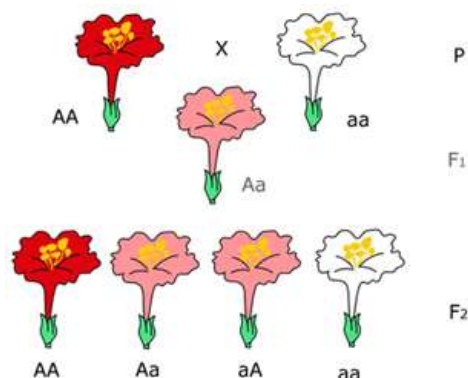
Variação alélica e funcionamento gênico

Os genes podem existir em mais de dois estados alélicos, e cada alelo pode ter um efeito diferente sobre o fenótipo. Os experimentos de Mendel estabeleceram que os genes existem em formas alternativas. Para cada uma das sete características que ele estudou – cor da semente, textura da semente, altura da planta, cor da flor, posição da flor, forma da vagem e cor da vagem –, Mendel identificou dois alelos, um dominante e outro recessivo.

Dominância incompleta

Um alelo é dominante se tiver o mesmo efeito fenotípico em heterozigotos que em homozigotos, isto é, os genótipos **Aa** e **AA** são fenotipicamente indistinguíveis. Às vezes, entretanto, um heterozigoto tem um fenótipo diferente daquele de ambos os homozigotos associados. A cor da flor maravilha, *Mirabilis jalapa*, é um exemplo. As variedades brancas e vermelhas são homozigotas para alelos diferentes de um gene determinante de cor; quando cruzadas, elas produzem heterozigotos que tem flores rosa.

O alelo para cor vermelha (**W**) é, portanto, considerado **incompletamente**, ou **parcialmente dominante** em relação ao alelo para a cor branca (**w**). A explicação mais provável é que a intensidade de pigmentação nesta espécie depende da quantidade de um produto especificado pelo gene para cor. Se o alelo **W** especifica este produto e o alelo **w** não, os homozigotos **WW** terão o dobro do produto que os heterozigotos **Ww** e portanto apresentarão uma cor mais intensa. Quando o fenótipo do heterozigoto é intermediário aos fenótipos dos dois homozigotos, como aqui, o alelo parcialmente dominante às vezes é dito **semidominante** (da palavra latina pra “metade”, e portanto semidominante).



Fonte: <http://bioanatomiaappu.blogspot.com.br/2013/07/codominancia-y-dominancia-incompleta.html>

Fenótipo	Genótipo	Quantidade do produto gênico
Vermelha	WW	2x
Rosa	Ww	x
Branca	ww	0

Codominância

Outra exceção ao princípio de dominância simples surge quando um heterozigoto apresenta características encontradas em cada um dos homozigotos associados. Isto ocorre com tipos sanguíneos humanos, que são identificados testando-se produtos celulares especiais chamados antígenos. Um antígeno é detectado por sua capacidade de reagir com fatores obtidos do soro do sangue. Esses fatores, que são produzidos pelo sistema imunológico, reconhecem antígenos especificamente.

Por exemplo, um soro, anti-M, reconhece apenas o antígeno M nas células sanguíneas humanas; outro soro anti-N, reconhece apenas o antígeno N nestas células. Quando um destes soros detecta seu antígeno específico em uma tipagem sanguínea, as células aglomeram-se em uma reação chamada *aglutinação*. Assim, testando-se células para

aglutinação com soros diferentes, pode-se identificar que antígenos estão presentes e portanto, determinar o tipo sanguíneo.

A capacidade de produzir os antígenos M e N é determinada por um gene com dois alelos. Um alelo permite que o antígeno M seja produzido. O outro alelo permite N permite que o antígeno N seja produzido. Os homozigotos para o alelo M produzem apenas o antígeno M. Os homozigotos para o alelo N produzem apenas o antígeno N. Entretanto, os heterozigotos para estes dois alelos produzem ambos os tipos de antígenos, M e N. Como os dois alelos parecem contribuir independentemente para o fenótipo dos heterozigotos, eles são chamados **codominantes**.

A codominância significa que há uma independência de função dos alelos. Nenhum dos alelos é dominante, ou mesmo parcialmente dominante, em relação ao outro. Seria, portanto, impróprio distinguir os alelos por letras maiúsculas e minúsculas, como tivemos em todos os exemplos anteriores. Em vez disso, os alelos codominantes são representados por expoentes do símbolo do gene, que neste caso é a letra *L*, um tributo a Karl Landsteiner, o descobridor da tipagem sanguínea. Assim, o alelo M é L^M e o alelo N é L^N .

Genótipo	Fenótipo	Tipo sanguíneo (antígeno presente)
$L^M L^M$	Antígeno M	M
$L^M L^N$	Antígeno MN	M N
$L^N L^N$	Antígeno N	N

Alelos Múltiplos

O conceito mendeliano de que os genes existem em não mais que dois estados alélicos teve que ser modificado quando os genes com três, quatro ou mais alelos foram descobertos. Um exemplo clássico de um gene com **alelos múltiplos** é o que controla a cor da pelagem em coelhos. O gene determinante da cor, indicado pela letra minúscula *c*, tem quatro alelos, três dos quais são distinguidos por um

expoente: c (albino), c^h (himalaio), c^{ch} (chinchilla) e c^+ (tipo selvagem). Na condição homozigota, cada alelo tem um efeito característico sobre a cor da pelagem:

cc – pelos brancos por todo o corpo;

$c^h c^h$ – pelos pretos nas extremidades, pelos brancos em todo o restante;

$c^{ch} c^{ch}$ – pelos brancos com extremidade do corpo pretas;

$c^+ c^+$ – pelos coloridos por todo o corpo.

Como a maioria dos coelhos nas populações selvagens são homozigotos para o alelo c^+ , este alelo é chamado **tipo selvagem**. Em genética, é costume representar os alelos tipo selvagem por um expoente mais após a letra do gene. Quando o contexto é claro, a letra às vezes é omitida, e é usado apenas o sinal mais, c^+ pode ser abreviado simplesmente por um $+$.

Os outros alelos para o gene c são **mutantes** – formas alteradas do alelo tipo selvagem que devem ter surgido durante a evolução do coelho. Os alelos *himalaio* e *chinchilla* são indicados por expoentes, mas o alelo *albino* é indicado simplesmente pela letra c (para incolor, outro termo para a condição albina). Esta notação reflete outro hábito na nomenclatura genética: os genes são geralmente denominados por um alelo mutante, em geral o alelo associado ao fenótipo mais anormal. A convenção de denominar um gene pelo alelo mutante é em geral consistente com a convenção. Denominar os genes pelo alelo recessivo, pois a maioria dos alelos mutantes são recessivos. Entretanto, às vezes um alelo mutante é dominante, em cujo caso o gene é dominado por seu fenótipo associado. Por exemplo, um gene em camundongo controla o tamanho da cauda. O primeiro alelo mutante deste gene que foi descoberto causa um encurtamento da cauda em heterozigotos. Este mutante dominante foi, portanto, simbolizado por T , para tamanho da cauda. Todos os outros alelos deste gene, e existem muitos, são indicados por uma

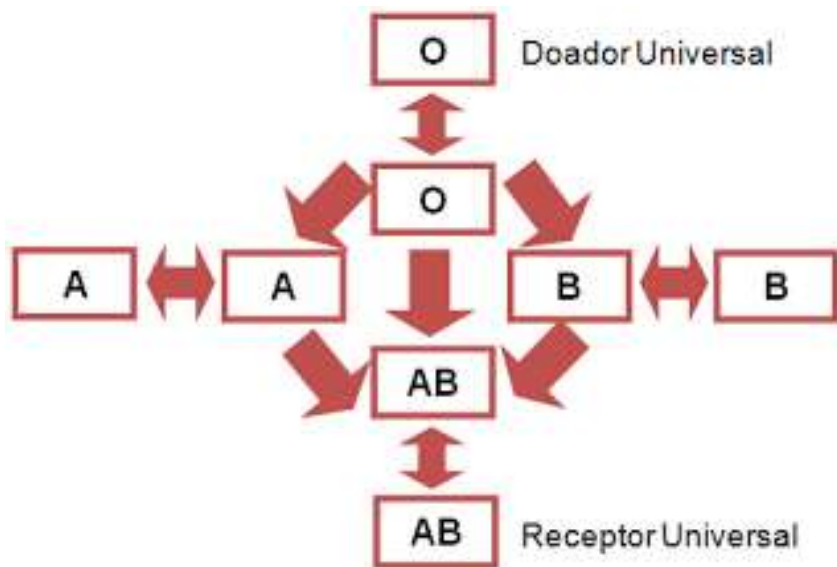
letra maiúscula e minúscula, dependendo de serem dominantes ou recessivos; alelos diferentes são distinguidos uns dos outros por expoentes.

Tipo	Genótipo	Fenótipo
Albino	cc	Pelos brancos por todo o corpo
Himalaio	$c^h c^h$	Pelos pretos nas extremidades, pelos brancos no restante do corpo
Chinchila	$c^{ch} c^{ch}$	Pelos brancos com pontas pretas no corpo
Selvagem	$c^+ c^+$	Pelos coloridos por todo o corpo

Outro exemplo de alelos múltiplos vem do estudo de tipos sanguíneos humanos. Os tipos sanguíneos A, B, AB e O, como os tipos sanguíneos M, N e MN já discutidos, são identificados testando-se uma amostra de sangue com soros diferentes. Um soro detecta o antígeno A; outro, o antígeno B. Quando apenas o antígeno A está presente nas células, o tipo sanguíneo é A; quando apenas o antígeno B está presente, o sangue é tipo B. Quando ambos os antígenos estão presentes, o sangue é tipo AB e, quando nenhum antígeno está presente, o tipo é O. O tipo sanguíneo para os antígenos A e B é totalmente independente dos tipos de antígenos M e N.

O gene responsável por produzir os antígenos A e B é indicado pela letra *I*. Este gene tem três alelos, I^A , I^B e *i*. O alelo I^A especifica a produção do antígeno A e o alelo I^B especifica a produção do antígeno B. Entretanto, o alelo *i* não especifica um antígeno. Entre os seis genótipos possíveis, existem quatro fenótipos distinguíveis – os tipos sanguíneos **A**, **B**, **AB** e **O**. Neste sistema, os alelos I^A e I^B são co-dominantes, pois cada um é expresso igualmente nos heterozigotos $I^A I^B$, e o alelo *i* é recessivo tanto em relação ao alelo I^A quanto ao I^B . Todos os três alelos são encontrados em frequências apreciáveis em populações humanas; assim, o gene *I* é dito **polimórfico**, para a palavra grega que significa “tendo muitas formas”.

Genótipo	Fenótipo	Antígeno A	Antígeno B	Anticorpos no plasma
IAIA ou IAi	A	+	-	Anti-B
IBIB ou IBi	B	-	+	Anti-A
IA IB	AB	+	+	Nenhum
ii	O	-	-	Anti-A e Anti-B



Fonte:

<http://www.biologiatotal.com.br/blog/falso+o,+efeito+bombaim-150>

Por que Algumas Mutações são Dominantes e Outras Recessivas?

A descoberta de que os genes especificam polipeptídios permitiu a compreensão da natureza das mutações dominantes e recessivas. Mutações dominantes têm efeitos fenotípicos em heterozigotos bem como em homozigotos, enquanto mutações recessivas têm estes efeitos apenas em homozigotos. Mutações recessivas em geral envolvem perda de função do gene, isto é, quando o gene não especifica um polipeptídio ou quando ele especifica um polipeptídio não funcional

ou subfuncional. As mutações recessivas são, portanto, tipicamente alelos de **perda de função**. Tais alelos têm pouco ou nenhum efeito discernível na condição heterozigota com um alelo tipo selvagem porque o alelo selvagem especifica um polipeptídio funcional que fará seu papel normal no organismo. O fenótipo de um heterozigoto mutante/selvagem será, portanto, o mesmo, ou essencialmente o mesmo, que o do homozigoto tipo selvagem.

Algumas mutações recessivas resultam em perda parcial de função do gene. Por exemplo, o alelo *himalaio* do gene da cor de pelagem em mamíferos tais como coelhos e gatos especifica um polipeptídio que funciona apenas nas partes do corpo onde a temperatura é reduzida. Esta perda parcial de função explica porque animais homozigotos para o alelo *himalaio* têm pelos pigmentados em suas extremidades, mas não no resto do corpo. Nas extremidades, o polipeptídeo especificado por este alelo é funcional, enquanto no resto do corpo ele não é. A expressão do alelo *himalaio* é, portanto, sensível à temperatura.

Algumas mutações dominantes podem também envolver perda de função gênica. Se o fenótipo controlado por um gene é sensível à quantidade do produto gênico, uma mutação de perda de função pode levar a um fenótipo mutante na condição heterozigota com um alelo tipo selvagem. Outras mutações dominantes interferem na função do alelo tipo selvagem especificando polipeptídios que inibem, antagonizam ou limitam a atividade do polipeptídio tipo selvagem. Tais mutações às vezes são chamadas de mutações **dominantes negativas**.

Algumas mutações dominantes causam o fenótipo mutante na condição heterozigota com um alelo tipo selvagem porque elas acentuam a função do produto gênico. A função acentuada pode surgir porque a mutação especifica um polipeptídio novo ou porque faz com que o polipeptídio tipo selvagem seja produzido onde ou quando ele não deveria ser. As mutações dominantes que funcionam deste modo são chamadas mutações de **ganho de função**.

Influência do Ambiente na Expressão do Gene

Ambientes biológicos e físicos são fatores que influenciam no funcionamento do gene. Os fatores no ambiente físico são mais fáceis de estudar, pois determinados genótipos podem ser criados no laboratório sob condições controladas permitindo uma avaliação dos efeitos de temperatura, luz, nutrição e umidade. Como exemplo, consideremos a mutação de *Drosophila* conhecida como *shibire*. Na temperatura normal de cultura, 25°C, as moscas *shibire* são viáveis e férteis, mas são extremamente sensíveis a um choque súbito de temperatura. Outro exemplo é a expressão do alelo *himalaio* em coelhos que produz pelagem escura na extremidade do corpo, nariz, orelhas e pés. Porém, o pigmento escuro só se desenvolve quando o coelho é criado a 25° C ou menos. Se o coelho é criado a 30°C, não se desenvolvem as partes escuras. A expressão do alelo *himalaio* é, portanto, dependente da temperatura, a enzima necessária para a produção do pigmento escuro é inativada a temperaturas mais altas.

Podemos deduzir que os genes e seus produtos não atuam isoladamente. Por vezes, fatores ambientais isolados podem produzir um fenótipo que é o mesmo que o fenótipo produzido por um genótipo. Esse fenótipo é o que chamamos de **fenocópia**. Portanto, uma fenocópia é uma característica produzida por efeitos ambientais que mimetizam o fenótipo produzido por um genótipo. Por exemplo, em moscas de frutas, a mutação autossômica recessiva *sem olho* produz olhos muito reduzidos. Porém, o fenótipo *sem olho* também pode ser produzido pela exposição das larvas de moscas normais ao metabólito de sódio. Podemos exemplificar também, como o ambiente físico influencia o fenótipo em humanos. A fenilcetonúria (PKU) é um distúrbio recessivo do metabolismo do aminoácido fenilalanina. Crianças homozigotas para o alelo mutante acumulam substâncias tóxicas em seus cérebros que podem prejudicar a capacidade mental afetando o desenvolvimento do cérebro. Outro exemplo, a surdo-mudez não hereditária, em humanos, que pode decorrer, por exemplo, de infecções graves que atingem o sistema nervoso, é uma fenocópia da surdo-mudez de causa genética.

Penetrância e Expressividade

Podemos ver até agora, nos cruzamentos genéticos considerados, que cada indivíduo com um determinado genótipo expressa o fenótipo esperado. Porém para algumas características, tal suposição não ocorre, ou seja, o genótipo nem sempre produz o fenótipo esperado, um fenômeno chamado **penetrância incompleta**. A penetrância é definida como a porcentagem de indivíduos tendo um genótipo particular que expressa o fenótipo esperado. Por exemplo, a polidactilia humana, a condição de ter dedos e artelhos extras, uma característica causada por um alelo dominante. Ocasionalmente, as pessoas em uma família, cujos filhos herdaram o alelo, um dos filhos tem dedos ou artelhos normais. Nesse caso o gene para polidactilia não é totalmente penetrante. Por exemplo se examinarmos 42 pessoas tendo um alelo para polidactilia e encontrarmos que 30 deles apresentam a característica fenotípica, a penetrância seria de $30/42 = 0,71$ (71%).

A **expressividade** é definida como o grau no qual uma característica é expressa. A polidactilia além de penetrância incompleta apresenta também expressividade variável, algumas pessoas possuem dedos e artelhos extras que são funcionais e outras possuem apenas pequenas marcas de peles extras. A penetrância incompleta e a expressividade variável são devidas aos efeitos de outros genes e a fatores ambientais que podem alterar ou suprimir completamente o efeito de um determinado gene.

Interações Gênicas

A interação gênica ocorre quando vários pares de genes atuam num único caráter hereditário. Os genes podem ou não estar localizados em um mesmo cromossomo. As primeiras evidências de que uma característica pode ser influenciada por mais de um gene foram obtidas por Bateson e Punnett de experimentos de cruzamentos com galinhas. O trabalho destes pesquisadores demonstrou que dois genes que segregam independentemente podem afetar uma mesma característica. Combinações diferentes de alelos dos dois genes resultaram

em fenótipos diferentes, supostamente devido a interações de seus produtos em nível bioquímico ou celular. A interação gênica pode ser compreendida como **não epistática** e **epistática**.

Interação Gênica não Epistática

Como exemplo de interação gênica não epistática, vamos considerar a forma das cristas em galinhas estudada por Bateson e Punnett que pode manifestar-se com quatro fenótipos diferentes: ervilha, rosa, noz e simples. Vários cruzamentos entre essas aves permitiram concluir que o caráter em questão depende da interação entre dois pares alelos: **R** e **E**. Cada um desses pares apresenta um gene que atua como dominante (**R** ou **E**) em relação ao seu alelo recessivo (**r** ou **e**).

Os experimentos demonstraram o seguinte tipo de interação:

crista ervilha: manifesta-se na presença do gene **E**, desde que não ocorra o gene **R**.

crista rosa: manifesta-se na presença do gene **R**, desde que não ocorra o gene **E**.

crista noz: manifesta-se quando ocorrem os genes **E** e **R**.

crista simples: manifesta-se na ausência dos genes **E** e **R**.

Assim, podemos considerar os seguintes genótipos para os quatro fenótipos existentes:

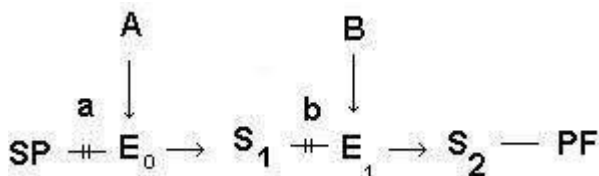
Genótipo	Fenótipo
EErr ou Eerr	crista ervilha
eeRR ou eeRr	crista rosa
EERR, EERr, EeRR ou EeRr	crista noz
eerr	crista simples

Interação Gênica Epistática

Quando um par de genes inibe outro par que se localiza em cromossomo não homólogo para que este não manifeste seu caráter hereditário. O gene que inibe é chamado epistático e o gene inibido é chamado hipostático.

Características da interação gênica epistática:

- Ocorre quando dois ou mais genes determinam a produção de enzimas que catalisam diferentes etapas de uma mesma via biossintética:



SP = substância precursora;

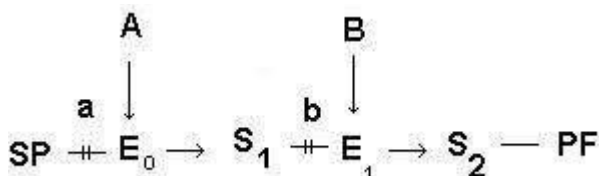
S₁ e S₂ = produtos intermediários;

PF = produto final;

A e B = alelos que produzem enzimas normais;

a e b = alelos que produzem enzimas que causam bloqueio na via biossintética.

- Quando a epistasia envolve a supressão gênica inter-alelica, ou seja, os alelos de um loco gênico encobre a expressão de outro alelo pertencente a outro loco gênico (não-alelo). Isto pode ser evidenciado na seguinte via, em que:



SP = determina ausência de cor; (branco)

S₁ = determina a cor amarela;

S₂ = determina a cor vermelha;

Desta forma tem-se a seguinte ação gênica:

A₋: permite a expressão da cor

aa: inibe a cor (branco)

B₋: manifesta a cor vermelha

bb: manifesta a cor amarela

Conclusão: neste caso, **aa** inibe ou suprime a ação do loco **Bb**: **aa** é epistático sobre **Bb**. **Bb** é o gene **hipostático**.

- c. Quando se verifica epistasia entre dois locos gênicos, o número de fenótipos entre os descendentes será menor que quatro. A proporção 9:3:3:1 se modifica dando origem a uma combinação daquela proporção.

Exemplos de interação epistática:

Tipo	Forma epistática	Proporção esperada
1. Epistasia dominante	(A)	12:3:1
2. Epistasia recessiva	(a)	9:3:4
3. Genes duplos dominantes com efeito cumulativo	(A,B)	9:6:1
4. Genes duplo dominantes sem o efeito cumulativo	(A,B)	15:1
5. Genes duplos recessivos com efeito cumulativo	(a,b)	9:6:1
6. Genes duplos recessivos sem o efeito cumulativo	(a,b)	9:7
7. Interação dominante e recessiva	(A,b)	13:3

Exemplos de Epistasia:

Tipos	Proporção	Espécie	Controle gênico
1 - Epistasia dominante	12:3:1	Cebola	V ₋ = vermelho vv = amarelo I ₋ = inibe a cor ii = permite a cor
2 - Epistasia recessiva	9:3:4	Cebola	V ₋ = vermelho vv = amarelo C ₋ = permite a cor cc = inibe a cor
3 - Interação dominante e recessiva	13:3	Cebola	I ₋ = inibe a coloração ii = permite a cor C ₋ = permite a cor cc = inibe a cor
4 - Gemes duplos dominantes (sem efeito cumulativo)	15:1	Bolsa-de-pastor (crucífera)	A ₋ B ₋ , A ₋ bb, aaB ₋ = fruto triangular Aabb = fruto oval
5 - Genes duplos recessivos (sem efeito cumulativo)	9:7	Trevo	A ₋ B ₋ = alto teor de cianeto A ₋ bb, aaB ₋ e aabb = baixo teor
6 - Genes duplos (dominantes e recessivos) com efeito cumulativo	9:6:1	Abóbora	A ₋ B ₋ = achatada A ₋ bb e aaB ₋ = esférica aabb = alongada

Interação Gênica Epistática em Humanos

Sistema Sanguíneo ABO (descoberto por Karl Landsteiner, em 1900 na Universidade de Viena).

Os grupos sanguíneos ABO (adaptado de Thompson, 1981)

Grupo sanguíneo (fenótipo)	Genótipo	Antígenos nos eritrócitos	Anticorpos no plasma
O	ii	Nenhum	Anti-A e anti-B
A	$I^A I^A$ ou $I^A i$	A	Anti-B
B	$I^B I^B$ ou $I^B i$	B	Anti-A
AB	$I^A I^B$	A e B	Nenhum

Os antígenos A e B têm como substrato outro, designado antígeno H, e são sintetizados pela ação do gene *I*, que possui três alternativas alélicas: I^A , I^B e *i*. Em relação ao alelo *i* pensa-se que é silencioso, ou seja, que não têm nenhum produto ativo e desta forma os eritrócitos de indivíduos homozigóticos para este alelo transportam o antígeno H inalterado. Um fenótipo muito particular e raro na população, conhecido como “fenótipo de Bombaim”, refere-se aos indivíduos Oh, os quais não possuem antígenos A, B e H e têm anticorpos anti-A, anti-B e anti-H. Tendo em conta o pedigree da figura 1, uma mulher cujo fenótipo é Oh (assinalado a vermelho), descendente de um casamento consanguíneo e casada com um homem do tipo A deu origem a uma filha AB.

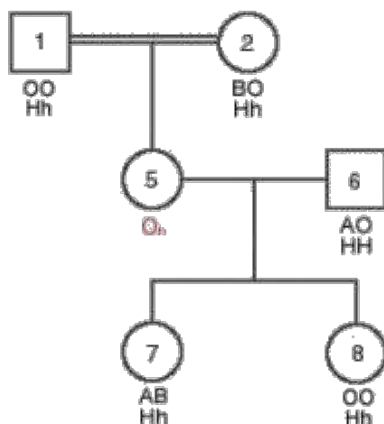


Figura 1 – Genealogia mostrando o fenótipo Oh (Genótipo hh) no indivíduo II-5.

Fonte: Thompson e Thompson, 1988.

Por estudos dos ancestrais chegou-se à conclusão que a mulher possuía o alelo I^B , mas não conseguia formar o antígeno respectivo. Isto só pode ser explicado pela existência de outro gene envolvido neste fenótipo: o gene **H**, para o qual a mulher era homozigótica recessiva. Desta forma, sem o antígeno **H**, os alelos I^A e I^B mesmo que presentes não podem exprimir o fenótipo visto não terem substrato para atuar.

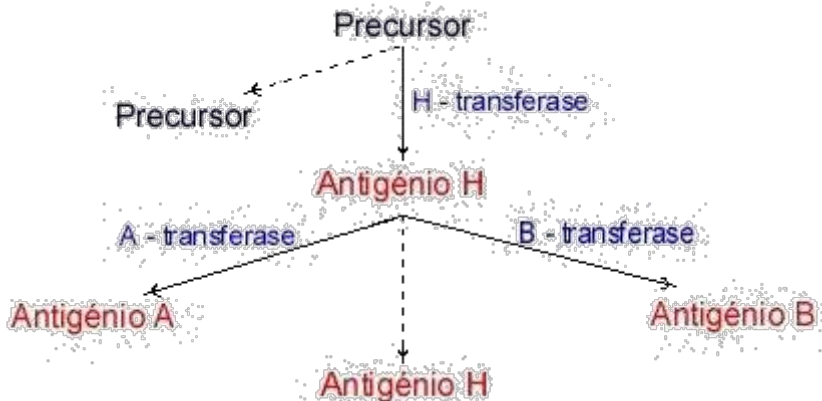


Figura 2 – Hipotética via biossintética dos antígenos A, B e H.

Os antígenos A, B e H são macromoléculas muito semelhantes entre si, diferindo apenas nos glícídeos terminais que conferem a especificidade antigénica. Estes glícídeos são adicionados por transferases (enzimas) a uma cadeia proteica, supondo-se serem estas enzimas os produtos dos alelos I^A , I^B e **H**. Com estes dados é fácil entender as relações entre os dois genes envolvidos – **I** e **H** – no sistema sanguíneo ABO através de uma hipotética via biossintética destes antígenos esquematizada na figura 2. Note-se que os indivíduos com o genótipo '**hh**' não sintetizam nenhum antígeno pois não possuem a enzima H – transferase (produto do alelo **H**), mantendo o precursor inalterado. Da mesma forma, os indivíduos '**ii**', não conseguem sintetizar antígenos A e/ou B devido à ausência das enzimas responsáveis pela sua produção.

Posto isto, e com base neste exemplo clássico de interação gênica no Homem, é de salientar que numa análise biológica das

características hereditárias é necessário aprofundar o estudo das mesmas para não tirar conclusões precipitadas. Tal como a interação gênica, também outros fatores podem alterar a frequência fenotípica esperada na descendência, nomeadamente a penetrância incompleta, a expressividade variável, letalidade, interação com o ambiente, entre outros.

EXERCÍCIOS

- 1 – Em *Mirabilis jalapa*, planta conhecida pelo nome vulgar de maravilhosa, existem três tipos de coloração das pétalas das flores: branca, vermelha e rosa. Ao serem cruzadas plantas de flores brancas com plantas de flores vermelhas, origina-se uma prole 100% rosa. Do cruzamento dessas últimas obtêm-se, na descendência, plantas com flores rosa, vermelhas ou brancas. Em relação às características genéticas da *Mirabilis jalapa*, assinale a alternativa correta.
- a) Existem dois alelos, envolvidos no padrão de coloração dessas flores, que exibem uma relação típica do codominância.
 - b) As flores rosa são heterozigotas.
 - c) As flores brancas e vermelhas são homozigotas.
 - d) Do cruzamento entre plantas com flores vermelhas e plantas com flores rosa, espera-se que 50% da descendência apresentem flores vermelhas e o restante, flores rosa.
 - e) Da autopolinização de flores brancas poderão originar-se plantas com flores vermelhas ou rosa.
- 2 – (UFRN) A planta “maravilha” – *Mirabilis jalapa* – apresenta duas variedades para a coloração das flores: a Alba (flores brancas) e a rubra (flores vermelhas). Cruzando as duas variedades, obtêm-se, em F1, somente flores róseas. Do cruzamento entre duas plantas heterozigotas, qual distribuição fenotípica da prole?
- 3 – Uma caixa de coelhos continha uma fêmea himalaia, um macho albino e um macho chinchila. A fêmea teve oito descendentes: dois himalaia, quatro chinchilas e dois albinos. Qual coelho foi o pai e quais eram os genótipos da fêmea, do macho e de seus descendentes?
- 4 – Em galinhas da raça minorca, a plumagem pode ser branca, preta e cinza-azulado. Do cruzamento de dois indivíduos um branco e outro preto, encontre os genótipos e fenótipos de F1 e F2.

5 – No gado *shorthorn* existe um par de alelos condicionador da cor da pelagem, não apresentando dominância entre os alelos (vv = vermelho; bb = branco; vb = vermelho e branco). Qual a porcentagem esperada para os descendentes do cruzamento de vaca de pelagem branca com um **touro** que, anteriormente cruzado várias vezes com uma vaca de pelagem vermelha forneceu 50% de descendentes com pelagem vermelha e branca e 50% de pelagem vermelha?

- a) 50% vermelha e branca e 50% branca.
- b) 50% vermelha e 50% vermelha e branca.
- c) 75% vermelha e 25% vermelha e branca.
- d) 25% vermelha, 25% branca e 25% vermelha e branca.
- e) 100% vermelha

6 – Os grupos sanguíneos do sistema MN são: M, N e MN, determinados por dois alelos de um gene :M e N. Um homem de sangue M, casa-se com uma mulher de sangue N, sendo uma caso de co-dominância, encontre os genótipos e fenótipos de F1 e F2.

7 – Num banco de sangue foram selecionados os seguintes doadores: grupo AB=15; grupo A=25; grupo B=8; grupo O=20. O primeiro pedido de doação partiu de um hospital que tinha dois pacientes nas seguintes condições:

Paciente I: possui ambos os tipos de aglutininas no plasma.

Paciente II: possui apenas um tipo de antígeno nas hemácias e aglutinina b no plasma.

Quantos doadores estavam disponíveis para os pacientes I e II, respectivamente?

8 – (UNIMONTES) Na década de 40, uma ação de paternidade envolvendo o ator de cinema Charlie Chaplin foi analisada, utilizando-se a informação sobre o tipo sanguíneo do sistema ABO dos envolvidos. Veja os dados a seguir:

Chaplin – sangue tipo O

Mãe da criança – sangue tipo A

Criança – sangue tipo B

Embora, na época, o júri tivesse dito que Chaplin era o pai da criança, a análise genética mostra que ele não o poderia ser. Analise as afirmativas abaixo e assinale a que melhor justifica o fato de o ator não poder ser o pai da criança.

- a) A criança era seguramente heterozigota.
- b) A mãe era seguramente homozigota.
- c) Chaplin era homozigoto dominante.
- d) Nem Chaplin nem a mãe tinham o alelo B herdado pela criança.

9 – (UNESP) Epistasia é o fenômeno em que um gene (chamado epistático) inibe a ação de outro que não é seu alelo (chamado hipostático). Em ratos, o alelo dominante B determina cor de pelo acinzentada, enquanto o genótipo homozigoto bb define cor preta. Em outro cromossomo, um segundo locus afeta uma etapa inicial na formação dos pigmentos dos pelos. O alelo dominante A nesse locus possibilita o desenvolvimento normal da cor (como definido pelos genótipos B_ ou bb), mas o genótipo aa bloqueia toda a produção de pigmentos e o rato torna-se albino. Considerando os descendentes do cruzamento de dois ratos, ambos com genótipo AaBb, os filhotes de cor preta poderão apresentar genótipos:

- a) Aabb e AAbb.
- b) Aabb e aabb.
- c) AAbb e aabb.
- d) AABB e Aabb.
- e) aaBB, AaBB e aabb.

- 10 – A cor dos pelos nas cobaias é condicionada por uma série de alelos múltiplos com a seguinte escala de dominância: C (preta) > C1 (marrom) > C2 (creme) > c (albino). Uma fêmea marrom teve três ninhadas, cada uma com um macho diferente. A tabela a seguir mostra a constituição de cada ninhada. A partir desses dados, qual seria o genótipo e fenótipo do macho responsável pela ninhada 2?

Número de Descendentes				
Ninhada	Pretos	Marrons	Cremes	Albinos
1	5	3	0	2
2	0	4	2	2
3	0	5	0	4

- 11 – (FUVEST) Em cães labradores, dois genes, cada um com dois alelos (B/b e E/e), condicionam as três pelagens típicas da raça: preta, marrom e dourada. A pelagem dourada é condicionada pela presença do alelo recessivo e em homozigose no genótipo. Os cães portadores de pelo menos um alelo dominante E serão pretos, se tiverem pelo menos um alelo dominante B; ou marrons, se forem homozigóticos bb. O cruzamento de um macho dourado com uma fêmea marrom produziu descendentes pretos, marrons e dourados. O genótipo do macho é:

- a) Ee BB.
- b) Ee Bb.
- c) ee bb.
- d) ee BB.
- e) ee Bb.

- 12 – (UFRS) Na cebola, a presença de um alelo dominante C determina a produção de bulbo pigmentado; em cebolas cc, a enzima que catalisa a formação de pigmento não é produzida (cebolas brancas). Outro gene, herdado de forma independente, apresenta o alelo B, que impede a

manifestação de gene C. Homozigotos bb não têm a manifestação da cor do bulbo impedida. Quais as proporções fenotípicas esperadas do cruzamento de cebolas homozigotas coloridas com BBcc?

- a) 9/16 de cebolas brancas e 7/16 de cebolas coloridas.
- b) 12/16 de cebolas brancas e 4/16 de cebolas coloridas.
- c) 13/16 de cebolas brancas e 3/16 de cebolas coloridas.
- d) 15/16 de cebolas brancas e 1/16 de cebolas coloridas.
- e) 16/16 de cebolas brancas.

13 – (MACKENZIE) Em galinhas, a cor da plumagem é determinada por 2 pares de genes. O gene C condiciona plumagem colorida enquanto seu alelo c determina plumagem branca. O gene I impede a expressão do gene C, enquanto seu alelo i não interfere nessa expressão. Com esses dados, conclui-se que se trata de um caso de:

- a) epistasia recessiva.
- b) herança quantitativa.
- c) pleiotropia.
- d) codominância.
- e) epistasia dominante.

14 – A cor do pelo em coelhos depende de uma série de alelos múltiplos: C, cch, ch, e ca, responsáveis, respectivamente, pelas pelagens selvagem (aguti), chinchila, himalaia e albina. A relação de dominância entre eles é $C > cch > ch > ca$. Um criador colocou uma fêmea himalaia e dois machos chinchilas, de genótipos diferentes, em uma mesma gaiola. Depois de um certo tempo, nasceram 8 coelhinhos, sendo 4 chinchilas, 2 himalaias e 2 albinos. Com base nesses dados, responda:

- a) Qual o genótipo da fêmea himalaia e do macho chinchila que a fertilizou?
- b) Qual o resultado fenotípico esperado se a mesma fêmea himalaia cruzar com outro macho chinchila e nascerem outros 8 coelhinhos?

15 – (Vunesp-2005) Considere as seguintes formas de herança:

- I. Na planta boca-de-leão, há indivíduos homozigotos, cujo genótipo ($C^V C^V$) define cor vermelha nas flores. Indivíduos homozigotos com genótipos ($C^B C^B$) apresentam flores brancas. Os heterozigotos resultantes do cruzamento entre essas duas linhagens ($C^V C^B$) apresentam flores de cor rosa.
- II. Em humanos, indivíduos com genótipos $I^A I^A$ ou $I^A i$ apresentam tipo sanguíneo A e os com genótipos $I^B I^B$ ou $I^B i$ apresentam tipo sanguíneo B. Os alelos I^A e I^B são, portanto, dominantes com relação ao alelo i . Por outro lado, o genótipo $I^A I^B$ determina tipo sanguíneo AB.
- III. A calvície é determinada por um alelo autossômico. Homens com genótipo $C^1 C^1$ (homozigotos) ou $C^1 C^2$ (heterozigotos) são calvos, enquanto mulheres $C^1 C^1$ são calvas e $C^1 C^2$ são normais. Tanto homens quanto mulheres $C^2 C^2$ são normais.

I, II e III são, respectivamente, exemplos de:

- a) dominância incompleta, co-dominância e expressão gênica influenciada pelo sexo.
- b) dominância incompleta, pleiotropia e penetrância incompleta.
- c) co-dominância, epistasia e pleiotropia.
- d) epistasia, co-dominância e dominância incompleta.
- e) herança poligênica, dominância incompleta e expressão gênica influenciada pelo sexo.

16 – Em camundongos, a coloração da pelagem é determinada por dois pares de genes, Aa e Cc, com segregação independente. O gene A determina coloração aguti e é dominante sobre seu alelo a que condiciona coloração preta. O gene C determina a produção de pigmentos e é dominante sobre seu alelo c que inibe a formação de pigmentos dando origem a indivíduos albinos. Do cruzamento de um camundongo preto com um albino, foram obtidos apenas descendentes agutis. Qual é o genótipo desse casal?

- a) aaCC x aacc
- b) Aacc x aaCc
- c) aaCc x AAcc
- d) AaCc x AaCc
- e) aaCC x AAcc

17 – (UFU) A cor da pelagem em cavalos depende, dentre outros fatores, da ação de dois pares de genes Bb e Ww. O gene B determina pelos pretos e o seu alelo b determina pelos marrons. O gene dominante W “inibe” a manifestação da cor, fazendo com que o pelo fique branco, enquanto que o alelo recessivo w permite a manifestação da cor.

Cruzando-se indivíduos heterozigotos para os dois pares de genes obtém-se:

- a) 3 brancos: 1 preto
- b) brancos: 3 pretos: 3 mesclados de marrom e preto: 1 branco
- c) 1 preto: 2 brancos: 1 marrom
- d) 12 brancos: 3 pretos: 1 marrom
- e) 3 pretos: 1 branco

18 – Sobre os tipos sanguíneos do sistema ABO, assinale o que for correto.

- a) Os indivíduos do tipo sanguíneo AB possuem aglutinina anti-A e anti-B no plasma sanguíneo.
- b) A herança genética do sistema ABO se processa por meio de quatro pares de alelos, constituindo, portanto, um caso de polialelia.
- c) O tipo sanguíneo O é muito frequente e, por este motivo, o alelo responsável por sua expressão é dominante sobre os demais.
- d) Os indivíduos do tipo sanguíneo O possuem aglutinogênios em suas hemácias, porém não possuem aglutininas no plasma.
- e) A transfusão de sangue de um doador do tipo A para um receptor do tipo B provoca aglutinação, pois o receptor possui aglutinina anti-A no plasma.

19 – (UPE) Na síndrome de Waardenburg, os afetados apresentam deficiência auditiva e discretas anomalias da face, além de modificação do pigmento (pele, cabelo, olho). Diferentes membros de uma mesma família podem exibir aspectos distintos da síndrome, podendo oscilar desde a perda moderada de audição e mecha branca no cabelo até a surdez profunda, acompanhada da heterocromia da íris (olho direito e esquerdo com cores diferentes) e grisalhamento precoce do cabelo. Essa variabilidade, manifestada desde o fenótipo mais leve ao mais grave, em diferentes indivíduos, é denominada:

- A) Dominância.
- B) Epistasia.
- C) Expressividade.
- D) Penetrância.
- E) Pleiotropia.

20 – Na planta maravilha não há dominância entre os alelos CB, que condiciona a cor branca, e CV, que determina cor vermelha. A planta heterozigota é rósea. Realizou-se um cruzamento de planta de flor rósea com planta também de flor rósea e obtiveram-se 32 descendentes. Qual o número esperado de descendentes brancas, vermelhas e róseas, na progênie?

- a) 8 brancas, 8 vermelhas e 16 róseas.
- b) 24 vermelhas e 8 brancas.
- c) 24 róseas e 8 vermelhas.
- d) 16 róseas e 8 vermelhas.
- e) 24 róseas, 4 vermelhas e 4 brancas.

Introdução

Para melhor compreensão do tema ligação gênica, iniciaremos com uma revisão sobre a base cromossômica dos Princípios Mendelianos da Segregação e da Distribuição Independente.

Todos os organismos vivos possuem seqüências polinucleotídicas que permitem a sua sobrevivência, capacidade de regeneração, duplicação e reprodução. O desenvolvimento destes mecanismos tem sua base nestas seqüências, chamadas genes. Nos organismos cujo cromossomo é único, como no caso das bactérias e alguns vírus, todos os genes estão ligados, enquanto que nos indivíduos que possuem mais de um cromossomo, os genes poderão estar ligados ou não.

Nos indivíduos diplóides, como milho, soja, feijão, arroz, *Drosophila* que possuem, respectivamente, 20, 40, 24, 22 e 4 cromossomos, muitos de seus genes estão no mesmo cromossomo, como muitos estão em cromossomos separados.

O estudo dos genes independentes iniciou com os trabalhos de Mendel enquanto que a ligação foi descoberta por volta de 1903 por Sutton e mais tarde por Bateson e Punnet (1905). Mas foi somente em 1910 que T. H. Morgan evidenciou o processo de ligação em cromossomos de *Drosophila*.

Gregor Mendel (1822-1884) determinou dois princípios da transmissão genética:

- 1. Princípio da Segregação** (1ª Lei de Mendel) diz que os organismos diploides possuem dois alelos para qualquer característica e que estes dois alelos se segregam (separam) quando os gametas são formados na meiose, indo cada alelo para cada gameta.
- 2. Princípio da distribuição independente** (2ª Lei de Mendel) diz que os alelos de genes diferentes (loci diferentes) se distribuem independentemente uns dos outros.

É importante entender que o princípio da segregação e o princípio da distribuição independente não se referem a dois processos diferentes, ou seja, o princípio da distribuição independente é uma extensão do princípio da segregação. A **Teoria Cromossômica da Hereditariedade** (diz que os genes estão situados em cromossomos) desenvolvida por Walter Sutton em 1900 possibilitou explicar estes princípios (bem como exceções a eles) em termos do comportamento meiótico dos cromossomos.

Segregação – Na primeira meiose os cromossomos homólogos se pareiam (um homólogo vem da mãe e outro do pai). Na anáfase da primeira meiose os cromossomos pareados se separam e se deslocam para pólos opostos da célula. Um leva o alelo A e o outro o alelo a. A separação física dos dois cromossomos segrega os alelos um do outro que irão residir em células-filhas diferentes. Este é o princípio da segregação de Mendel que se baseia na separação dos cromossomos homólogos durante a anáfase da primeira meiose (Figura 1).

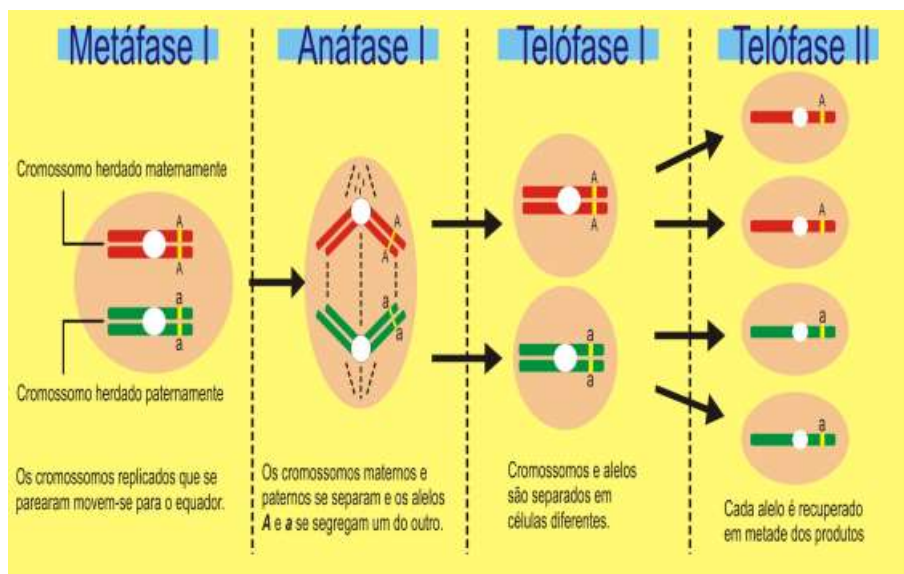


Figura 1 – 1ª Lei de Mendel – Princípio da Segregação

Fonte: Adaptado de

Princípio da distribuição independente

Este princípio da distribuição independente se baseia também na separação anafásica. Para compreender melhor a correlação, considere os genes em dois pares diferentes de cromossomos. Suponhamos que o heterozigoto **Aa Bb** foi produzido no cruzamento de uma fêmea **AA BB** com um macho **aa bb**. Considere que os dois genes estão em cromossomos diferentes. Durante a prófase da meiose I, os cromossomos com os alelos **A** e **a** se pareiam, como o fazem os cromossomos com os alelos **B** e **b**. Na metáfase, os dois pares tomam posições no fuso meiótico para a separação anafásica seguinte. Como existem dois pares de cromossomos, existem dois alinhamentos metafásicos:

$$\begin{array}{c} \text{A} \\ \hline \text{a} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{B} \\ \hline \text{b} \end{array} \quad \text{ou} \quad \begin{array}{c} \text{A} \\ \hline \text{a} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{b} \\ \hline \text{B} \end{array}$$

Qualquer um destes alinhamentos pode ocorrer. Nesta demonstração o espaço separa pares diferentes de cromossomos e as barras separam os membros homólogos de cada par. Durante a anáfase, os alelos acima das barras irão se mover para um pólo, e os alelos abaixo delas irão se mover para o outro. Quando ocorre a disjunção, há 50% de chance de que os alelos **A** e **B** se movam juntos para o mesmo pólo e uma chance de 50% de que se movam para pólos opostos. Analogamente, há uma chance de 50% de que os alelos **a** e **b** se dirijam para o mesmo pólo e de 50% de que se dirijam para pólos opostos. Ao final da meiose, quando o número de cromossomos é finalmente reduzido, metade dos gametas deverá conter uma combinação parental de alelos (**AB** ou **ab**) e metade deverá conter uma nova combinação (**Ab** ou **aB**). No final, existirão quatro tipos de gametas, cada um sendo um quarto do total (Figura 2). Esta igualdade de frequências gaméticas é um resultado do comportamento independente dos dois pares de cromossomos durante a meiose I. Podemos, portanto concluir, que o princípio da distribuição independente de Mendel, refere-se à

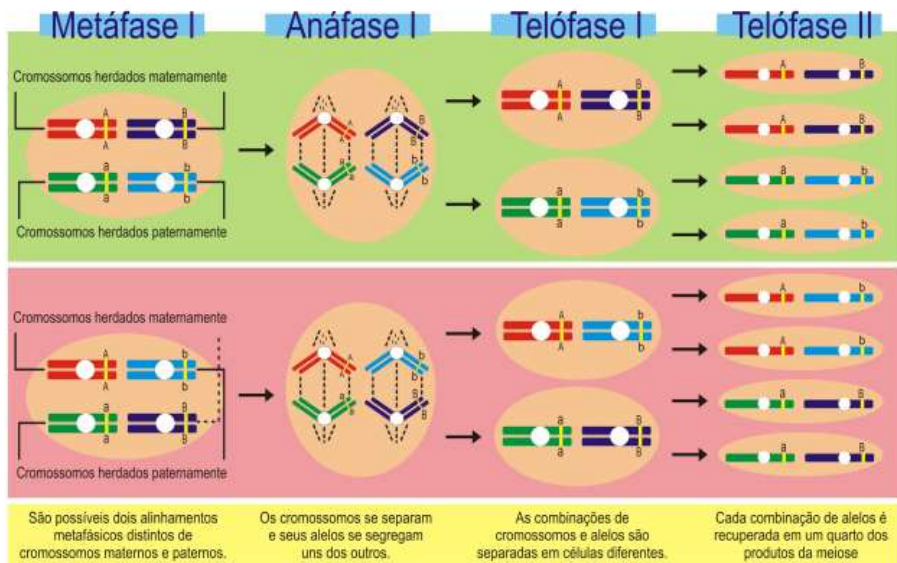


Figura 2 – 2ª Lei de Mendel – Princípio da Distribuição Independente

separação anafásica de genes em pares diferentes de cromossomos. Ainda neste capítulo veremos que os genes situados no mesmo par de cromossomos não se distribuem independentemente. Em vez disso, como eles estão fisicamente ligados uns aos outros, tendem a ir juntos através da meiose, violando o princípio da distribuição independente.

Conceitos Importantes: Os genes estão situados em cromossomos. A disjunção dos cromossomos durante a meiose é responsável pela segregação e distribuição independente dos genes.

Teoria Cromossômica da Hereditariedade

As primeiras evidências para esta teoria foram descobertas por Thomas Hunt Morgan em 1910 a partir de estudos com mosca de fruta, a *Drosophila melanogaster*. Mosca de frutas era adequada para pesquisas genéticas devido ao seu pequeno tamanho, baixo número de cromossomos, fácil criação em pequenos espaços de laboratório, baixo custo para manutenção das culturas, geração com grande número

de descendentes em pouco espaço de tempo e possibilidade de obtenção de fêmeas virgens logo após a eclosão para efetuar cruzamentos recíprocos. Além disso, este inseto tem apenas quatro pares de cromossomos, sendo um par de cromossomos sexuais, **XX** nas fêmeas e **XY** nos machos. Morgan mostrou por meio de experimentos, que a mutação de cor de olho dessas moscas era herdada junto com o cromossomo **X** sugerindo que o gene para essa característica estava fisicamente situado nesse cromossomo. Entretanto, mais tarde, Calvin B. Bridges, um dos estudantes de Morgan, obteve a prova definitiva da **Teoria Cromossômica da Hereditariedade**.

Experimento de Bridges para comprovar que o gene para olhos brancos da *Drosophila* está situado no cromossomo X (Teoria Cromossômica da Herança).

Bridges cruzou uma fêmea de olhos brancos ($X^w X^w$) com um macho de olhos vermelhos (X^+Y) e observou que cerca de 2,5% da prole masculina tinham olhos vermelhos e 2,5% da prole feminina tinham olhos brancos. No cruzamento está claro que cada mosca masculina deveria herdar o cromossomo **X** da mãe ficando com o genótipo X^wY ou seja macho de olhos brancos. As moscas fêmeas do cruzamento deveriam herdar um alelo dominante para olhos vermelhos no cromossomo **X** do pai juntamente com um alelo para os olhos brancos no cromossomo **X** da mãe. A prole feminina resultante, portanto deveria ser X^+X^w , todas com olhos vermelhos. A cor vermelha é dominante sobre a cor branca. Entretanto, o surgimento de machos de olhos vermelhos e fêmeas de olhos brancos nesse cruzamento foi inesperado. Bridges explicou esse resultado formulando a hipótese de que, ocasionalmente, os dois cromossomos X nas fêmeas poderiam não se separar durante a anáfase I da meiose. Essa falha na separação dos cromossomos Bridges chamou de **não-disjunção**. Assim, alguns ovócitos poderão receber duas cópias de **X** e outros não receberão nenhum **X**. Na fertilização poderão

surgir os seguintes zigotos após a fertilização dos ovócitos com os espermatozoides de machos com olhos vermelhos: ovócitos **XX** (não-disjunção) fertilizado com espermatozoide portando **Y** resulta em zigoto **X^wX^wY**. Como o sexo da *Drosophila* é determinado pela proporção **X:A** que é igual a 1,0 , logo o zigoto **X^wX^wY** é fêmea de olhos brancos. O ovócito de com dois cromossomo **X** fertilizado com um espermatozoide portador de **X** produz o zigoto **X^wX^wX⁺** que morre. Um ovócito sem cromossomo **X** fertilizado por um espermatozoide portador de **X** produz **X⁺O** se desenvolve em macho de olhos vermelhos estéreis e se um ovócito sem cromossomo **X** é fertilizado por um espermatozoide portador de **Y** resulta em zigoto **YO** sem cromossomo **X** e morre (Figura 3). Bridges encontrou em seu experimento que a rara não disjunção de cromossomos **X** entre as fêmeas de olhos brancos produz alguns machos de olhos vermelhos e fêmeas de olhos brancos. O significado do estudo de Bridges não foi ter explicado o surgimento de uma mosca ocasional diferente em sua cultura, mas ser capaz de prever a constituição cromossômica da *Drosophila* com base em seu genótipo para cor de olho. Essa evidente associação entre genótipo e os cromossomos foi decisivo para mostrar que os genes ligados ao sexo estão situados no cromossomo **X**, confirmando a Teoria Cromossômica da Herança.

Ligação, Recombinação e Crossing over

Alfred Henry Sturtevant (1891 - 1970), geneticista americano e colaborador de Thomas Morgan (1866-1945), desenvolveu o primeiro mapa genético trabalhando com moscas e se baseando no princípio de que os genes no mesmo cromossomo devem ser herdados juntos porque estão fisicamente ligados na mesma estrutura e podem “viajar” como uma unidade durante a meiose. Este fenômeno foi chamado de **Ligação**. Ele reconheceu que poderia usar a **frequência de recombinação (FR)** como uma medida da distância linear entre dois genes. Os primeiros geneticistas sabiam

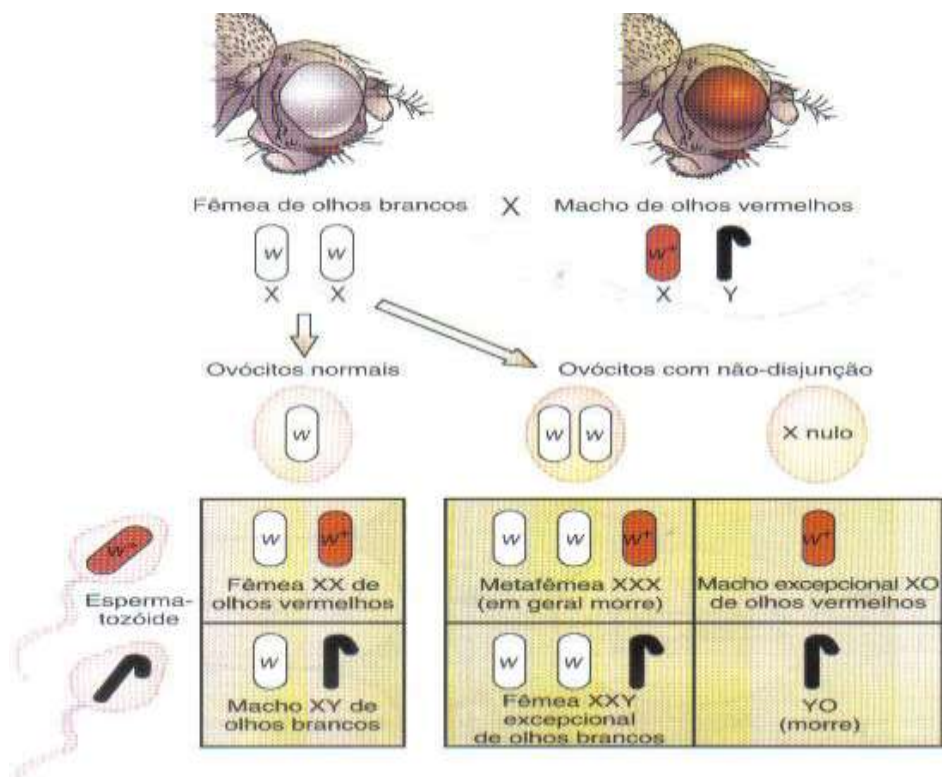


Figura 3 – A Não-disjunção do cromossomo X é responsável pela prole excepcional surgida no experimento de Bridges.

que o processo de ligação não era absoluto, de forma que, os genes situados no mesmo cromossomo podiam ser separados quando passassem pela meiose formando novas combinações de genes. Fenômeno este, que foi chamado de **Recombinação**. O crossing over que ocorre na prófase I da meiose é a troca de material genético entre cromátides não irmãs de um par de cromossomo homólogo e representa a base física da recombinação. As duas cromátides que não participam do crossing over são chamadas parentais e formam gametas não recombinantes. Enquanto que, as duas cromátides que participam do crossing contêm novas combinações de alelos e formam gametas recombinantes (Figura 4).

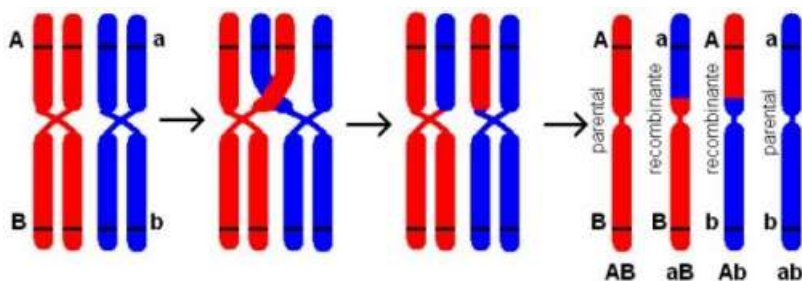


Figura 4 – Um único crossing over produz metade de gametas não recombinantes e metade recombinante.

Durante a meiose, quando os cromossomos homólogos se pareiam, uma troca física de material separa e recombina genes. O fato é que os cromossomos nesse processo trocam pedaços entre si. No ponto de troca os dois homólogos fazem um **crossing** como se tivesse quebrado e se reúnem com o seu parceiro. Um ponto do crossing foi denominado **quiasma** que do grego significa “cruzamento”. Os geneticistas, então, passaram a usar o termo **Crossing Over**, para descrever o processo que criava os quiasmas, ou seja, troca entre os cromossomos pareados. Assim, os geneticistas, consideraram a **recombinação** (a separação de genes ligados e a formação de novas combinações gênicas) como sendo resultado do processo crossing over. A importância do crossing over, portanto, é o aumento da variabilidade genética.

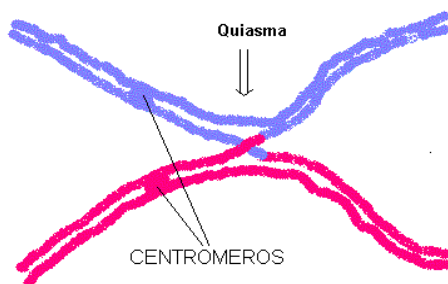


Figura 5 – Formação de quiasma entre cromátides não irmãs de um par de cromossomos homólogos.

Conceitos Importantes: A taxa de crossing entre dois genes ligados indica a distância entre eles: alta taxa significa genes muito afastados, baixas taxas significam genes muito próximos.

Ligação e Recombinação entre dois genes

Agora que temos a noção clara dos conceitos de ligação, recombinação e crossing over, passemos a detalhar melhor aplicando o que aprendemos.

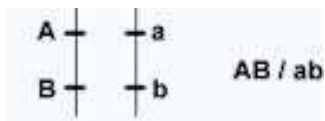
Iniciaremos estudando características genéticas cujos genes não segregam independentemente. Como sabemos, este fenômeno se refere à **ligação gênica** ou **linkage**, e foi descoberto em 1905 pelos pesquisadores: William Bateson, Edith Rebecca Saunders e Reginald C. Punnett que verificaram a falta de independência de dois genes de ervilha. Estes genes não seguiam a Lei da Segregação Independente (2ª Lei de Mendel). Assim, quando esses pesquisadores cruzaram uma linhagem homozigota de ervilha com flores vermelhas (**R**) e grãos de pólen longos (**L**) com uma linhagem homozigota com flores brancas (**r**) e grãos de pólen pequeno (**l**) obtiveram a F1 com flores vermelhas e grãos de pólen longos indicando que o vermelho era dominante em relação ao branco e longo era dominante em relação a pequeno.

Entretanto, quando entrecruzaram a F1, a F2 resultante não aparecia na proporção 9:3:3:1 esperada na distribuição independente. Em vez disso, aparecia um excesso de plantas F2 com flores vermelhas e pólen longo ou flores brancas e pólen pequeno (fenótipos parentais não recombinantes). O que estaria ocorrendo? Note que as duas classes fenotípicas, vermelho longo e branco pequeno, são maiores do que o esperado. Os pesquisadores observaram que a F1 tinha produzido mais gametas parentais **R.L** e **r.l** do que seria produzido pela segregação mendeliana independente. Haveria um acoplamento físico (proximidade física) entre os alelos dominantes **R** e **L** e entre os recessivos **r** e **l** impedindo sua distribuição independente na F1? Esta hipótese de Bateson e Punnett sobre o acoplamento físico só pode ser desvendada após os experimentos de Thomas Hunt Morgan que comprovaram o

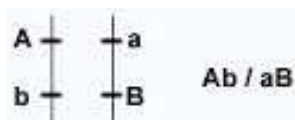
acoplamento de dois genes autossômicos de *Drosophila melanogaster*, um para cor de olho e outro para tamanho da asa. .

A pergunta é: porque usar genes “ligados” em vez de “acoplados”? A resposta é que as palavras acoplamento e repulsão são usadas para identificar dois tipos diferentes de conformação de ligação em um heterozigoto duplo:

Conformação acoplada ou CIS



Conformação em repulsão ou TRANS



O acoplamento refere-se à ligação de dois alelos dominantes ou dois recessivos e a repulsão indica que os alelos dominantes estão ligados a alelos recessivos. Para avaliar se um duplo heterozigoto está em acoplamento ou repulsão deve-se fazer um cruzamento teste com o duplo heterozigoto, ou considerar os genótipos de seus genitores.

Conceitos Importantes: A recombinação genética é uma fonte de variabilidade genética (evolução), ocorre em espécies que se reproduzem sexualmente e pode viabilizar a junção de alelos favoráveis de genes diferentes no mesmo indivíduo.

Cálculo da Frequência de Recombinação

Na herança de genes ligados a frequência dos gametas de um heterozigoto depende da taxa de crossing over (ou taxa de recombinação) que ocorre entre os cromossomos homólogos. Os **gametas parentais** são formados mesmo que não haja recombinação e aparece em **maior quantidade**. Enquanto os **gametas recombinantes** são formados apenas quando houver permutas e aparecem em **menor quantidade**. A taxa ou frequência de crossing over entre dois genes

é definida como a soma das frequências em que ocorrem os gametas recombinantes. A frequência da prole recombinante (aquela com fenótipo diferente de ambos os pais) pode ser calculada. Podemos usar a frequência de recombinação para medir a intensidade de ligação. O modo mais direto de estimar a frequência de recombinação (FR) é usar um cruzamento-teste onde um indivíduo a ser analisado geneticamente é cruzado com um homozigoto que possui alelos recessivos. A Figura 6 abaixo mostra um cruzamento-teste da F_1 resultante do cruzamento entre ervilhas visto na seção anterior. A prole deste cruzamento-teste revela os tipos de gametas e as proporções produzidas nas plantas heterozigotas da F_1 .

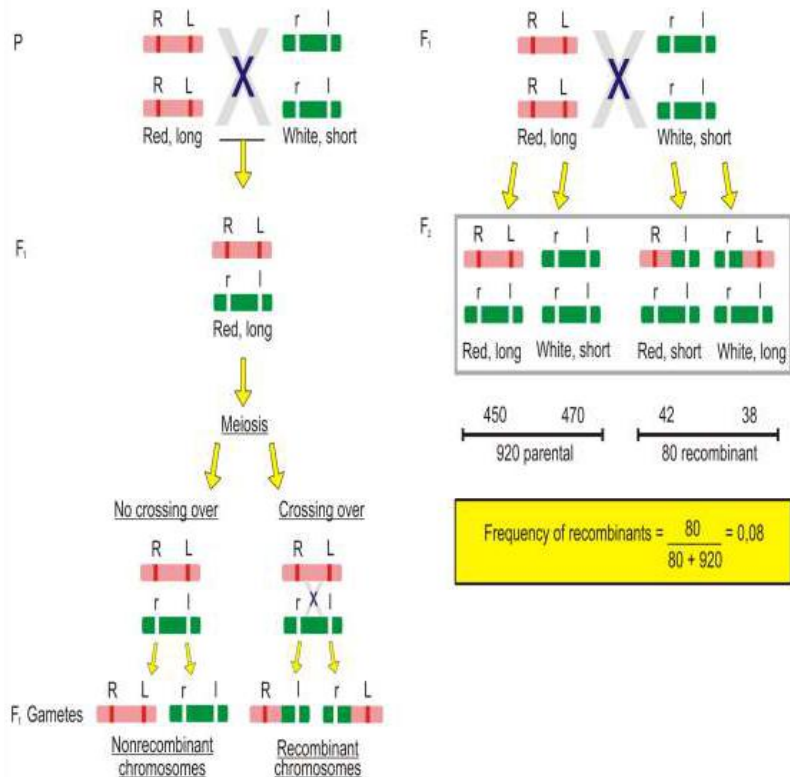


Figura 6 – Cruzamento-teste para ligação entre genes de ervilha. como a prole recombinante na F_2 é igual a 8% do total os genes para cor de flores e tamanho do pólen estão proxicamente ligados

Analisando os dados do cruzamento-teste podemos observar que foram produzidas 1000 indivíduos sendo, 920 de uma ou outra linhagem parental e 80 indivíduos recombinantes. O cálculo da Frequência de Recombinação (FR) pode ser feito usando a seguinte fórmula:

$$FR = \frac{\sum \text{recombinante}}{\text{Número total da prole}} \times 100\%$$

Com o uso desta fórmula acha-se a distância entre os genes em estudo. Os resultados indicam que a “frequência de recombinação é diretamente proporcional à distância entre os genes”.

Para quaisquer dois genes ligados, a frequência de gametas recombinantes nunca excede a 50%. Podendo atingir esse valor se os genes situados nos mesmos cromossomos estiverem muito distantes (nas pontas opostas de um cromossomo). Este valor é também atingido quando os genes estão em cromossomos diferentes (diíbrido, 2ª Lei de Mendel): 50% de recombinantes significa que os genes se distribuem independentemente.

Portanto, o cálculo acima resultou em 8% de recombinação isso significa que o gene “*l*” dista de “*r*” em 8 unidades de mapa ou 8 cM (centi Morgan). A frequência baixa de recombinação indica que os genes estão bem ligados.

Mapeamento gênico em eucarioto

Mapeamento genético ou cromossômico é a representação da posição dos genes no cromossomo e tem como objetivo analisar a frequência de recombinação alélica em cruzamentos.

Novas combinações de alelos parentais são produzidas por recombinação (“crossing over” durante a meiose I) e cruzamentos-teste são usados para determinar quais genes estão ligados e criar um mapa de ligação (mapa genético de cada cromossomo). Morgan e seus colaboradores haviam determinado as frequências de recombinação

nação para muitos pares de genes ligados de *Drosophilas*. Sturtevant utilizou estes dados para criar **mapas genéticos** que mostravam o arranjo de genes ao longo do cromossomo. A partir do método de Sturtevant, os geneticistas têm mapeado os cromossomos de vários organismos eucariotos, procariotos e vírus indicando as distâncias entre genes em unidade de mapa (u.m.). Por definição, uma unidade de mapa corresponde a uma frequência de recombinação de 0,01 também referida como um centiMorgan (cM) em homenagem a Morgan. 100 centiMorgan são iguais a um Morgan.

Recombinação com cruzamento-teste de dois pontos

A Figura 7 ilustra um cruzamento teste de dois pontos onde fêmeas do tipo selvagem de *Drosophila* (**vg+** e **b+** asas longas e corpo cinza respectivamente) foram cruzadas com machos homozigotos para duas mutações autossômicas, asas vestigiais (**vg**) e black (**b**) asas pequenas e corpo preto. Na F_1 , foi observado que todas as moscas tinham asas longas e corpo cinza, logo se deduziu que os alelos tipos selvagem **vg+** e **b+** são dominantes.

As fêmeas F_1 (**vgvg+ bb+**) foram submetidas ao cruzamento-teste com machos vestigiais pretos(**vgvg bb**) e a prole F_2 resultante, foi distribuída e contada. Os dados mostram quatro classes fenotípicas: as parentais, mais abundantes, com o mesmo fenótipo dos genitores originais e as classes raras com fenótipos recombinantes. Evidentemente, os genes para os fenótipos vestigial e black estão ligados porque a classe de recombinantes aparece bem menos que 50% do total da prole indicando que estes genes estão no mesmo cromossomo.

Para determinar a distância entre os genes **vg** e **b** calcula-se o **número médio** de crossings nos gametas das fêmeas F_1 duplo-heterozigotas. Para isto, calculamos a frequência de moscas recombinantes F_2 observando que cada mosca herdou um cromossomo que tinha um crossing entre **vg** e **b**

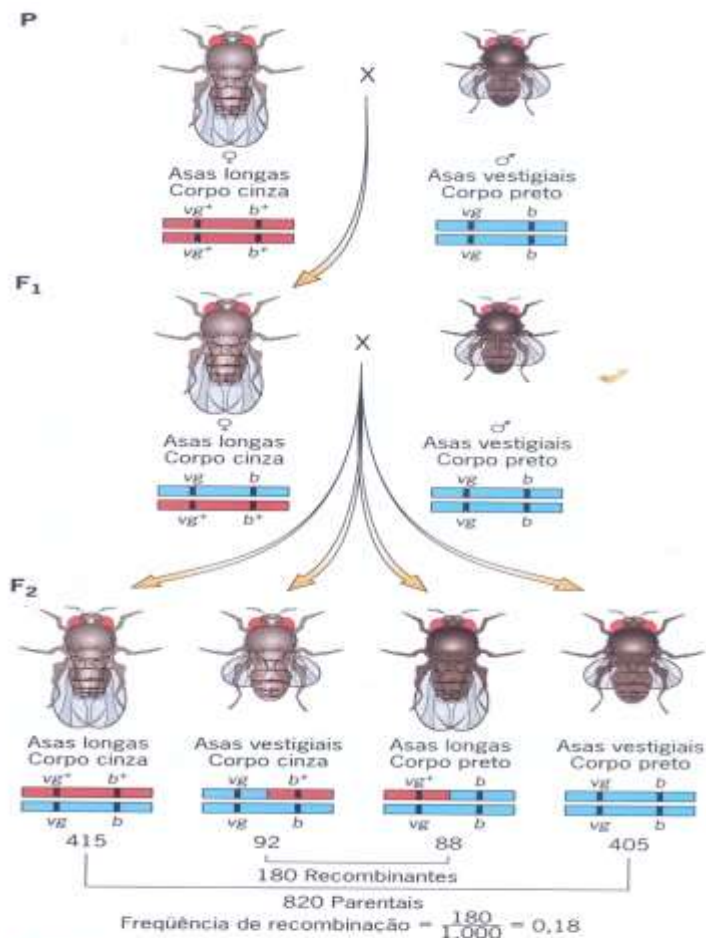


Figura 7 – Experimento envolvendo dois genes ligados, **vg** (asas vestigiais) e **b** (corpo black) em *Drosophila*.

Número médio= não recombinante (0) x (0,82) + recombinantes (1) x 0,18 = 0,18.

Observe que 0,82 é resultado de 100- 0,18 (frequência de recombinação).

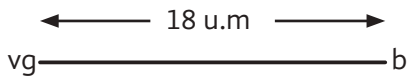
A prole não recombinante não soma nenhum cromossomo com crossing aos dados, mas deve ser incluída no cálculo para enfatizar que devemos calcular o número médio de crossing usando todos os dados, e não apenas os dos recombinantes. A frequência de recombinação de 0,18 indica que em média, 18 dos 100 cromossomos recuperados da meiose tinham crossings entre vg e b. Concluimos então, que vg e b estão separados por 18 unidades de mapa (u.m) ou 18 cM (ou 0,18 M).

Construção do mapa gênico:

Parentais	820
Recombinantes	180
Total	1000

$$FR = 180 \div 1000 = 0,18 \times 100 = 18 \text{ u.m.}$$

Mapa gênico:



Mapeamento de recombinação em cruzamento-teste de três pontos

Para fazer esse mapeamento consideremos a figura 8 que ilustra um cruzamento de três genes ligados realizado por Bridges e Olbrycht. Eles cruzaram machos tipo selvagem de *Drosophila* com fêmeas homozigotas para três mutações recessivas ligadas ao **X**: cerdas scute (**sc**), olhos echinus (**ec**) e asas crossveinless(**cv**). Entrecruzaram a F_1 e produziram moscas F_2 , classificaram e contaram. As moscas fêmeas F_1 neste cruzamento levaram as três mutações recessivas em um dos seus cromossomos **X** e os alelos tipo selvagem destas mutações em outro cromossomo **X** e os machos de F_1 levaram as três mutações recessivas em seu único cromossomo **X**. Deste entrecruzamento

resultou uma prole F_2 com oito classes fenotípicas distintas, duas delas parentais e seis recombinantes. Sendo que as classes parentais são mais numerosas. As classes recombinantes, menos numerosas, representam cada tipo diferente de cromossomo com crossing. Assim, para entender quais crossings estão envolvidos na produção de cada tipo de recombinante, devemos primeiro determinar como os genes estão ordenados no cromossomo.

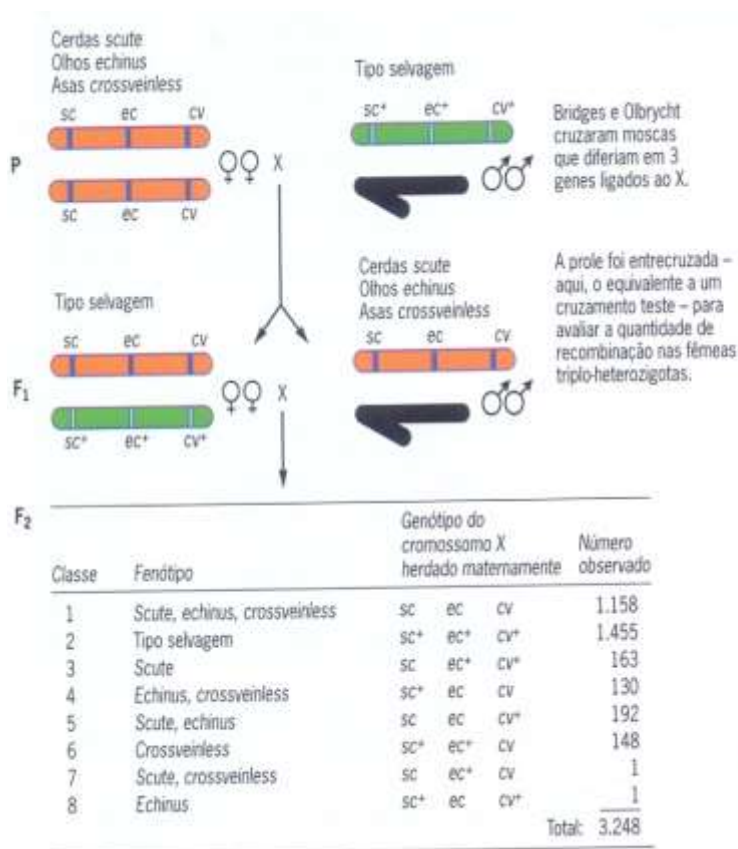


Figura 8 – Cruzamento de três pontos de Bridges e Olbrycht com genes ligados a X, **sc** (cerdas scute) e **ec** (olhos echinus) e **cv** (sas crossveinless) em *Drosophila*.

Determinação da ordem dos genes no cromossomo

Imagine que pode haver, neste exemplo, três possíveis ordens de genes:

1. **sc – ec – cv**
2. **ec – sc – cv**
3. **ec – cv – sv**

Qual das ordens é a correta?

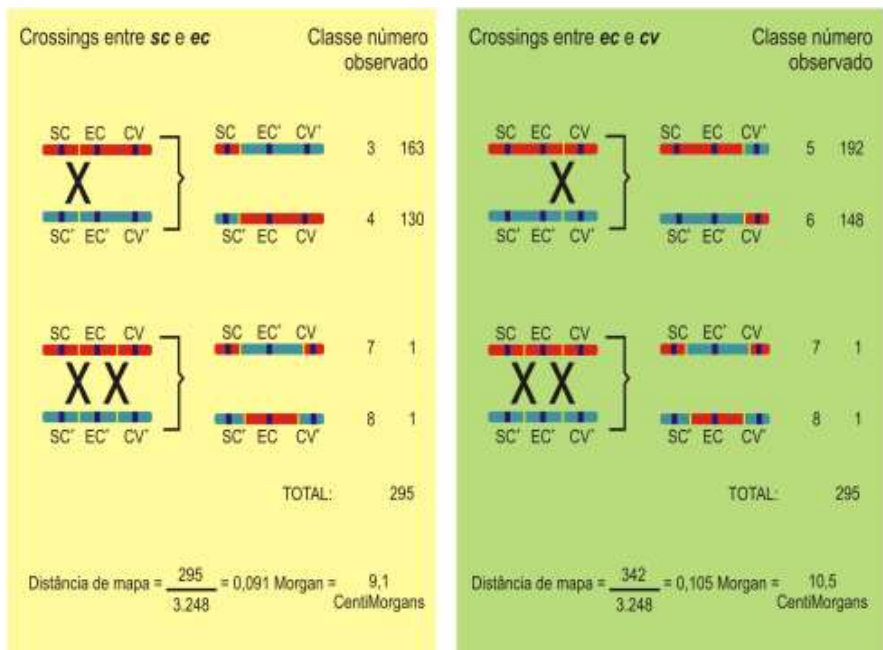


Figura 9 – Formação de recombinantes e cálculos da distância de mapa genético dos dados de Bridges e Olbrycht.

Observe na Figura 9 que temos 8 classes assim distribuídas:

Parentais:

1. **sc ec cv**
2. **sc+ ec+ cv+**

Recombinantes simples (envolvendo 1 crossing) entre *sc* e *ec*:

3. *sc ec+ cv+*

4. *sc+ ec cv*

Recombinantes simples (envolvendo 1 crossing) entre *ec* e *cv*:

5. *sc ec cv+*

6. *sc+ ec+ cv*

Recombinantes duplos (envolvendo 2 crossings) 1 entre *sc* e *ec* e outro entre *ec* e *cv*:

7. *sc ec+ cv*

8. *sc+ ec cv+*

Para determinar a ordem dos genes no cromossomo compare as classes parentais com as classes duplos recombinantes. **Nos duplos recombinantes quem troca é o gene do meio.** Assim, comparando as classes parentais (1). *sc ec cv* e (2). *sc+ ec+ cv+* com os duplos recombinantes (7). *sc ec+ cv* e (8). *sc+ ec cv+* vemos que o alelo *echi-nos* (*ec*) foi substituído com relação a *scute* (*sc*) e *crossveinless* (*cv*). Assim, podemos concluir que a ordem dos genes no cromossomo é: 1. *sc – ec – cv*.

Cálculo das distâncias entre os genes

Uma vez, estabelecido a ordem dos genes no cromossomo, podemos agora determinar a distância entre os genes adjacentes.

Para obtenção do tamanho da região entre *sc* e *ec*, identificamos as classes recombinantes que envolvem um crossing nesta região incluindo as classes duplo recombinantes. Assim temos:

$$163+130+1+1 = 295 \div 3.248 = 0,091 \times 100 = 9,1$$

isto significa que em cada 100 cromossomos vindos da meiose nas fêmeas de F_1 , 9,1 tinha um crossing entre *sc* e *ec*. A Distância entre estes

genes é 9,1 u.m. ou 9,1 Centi Morgan. Da mesma maneira obtemos a distância entre **ec** e **cv**. Temos:

$$192+148+1+1 = 342 \div 3.248 = 0,105 \times 100 = 10,5 \text{ u.m. ou } 10,5 \text{ CentiMorgan.}$$

A distância entre **sc** e **cv** é a soma dos dois intervalos de mapa:
 $9,1\text{cM} + 10,5 \text{ cM} = 19,6\text{cM}.$

Mapa Gênico:



DETERMINAÇÃO DO SEXO

Martín Alejandro Montes e Ana Cristina Lauer Garcia

Uma das características mais importantes dos organismos vivos é a sua capacidade de se transmitir as informações genéticas através das gerações. Existem dois tipos de reprodução, a **assexuada** e a **sexuada** (Figura 1). Na reprodução assexuada, um indivíduo pode se dividir em dois, deixando descendentes sem a necessidade de um parceiro, é o caso dos procariotos ou bactérias e de alguns eucariotos. Os indivíduos que surgem por esta forma de reprodução são geneticamente idênticos entre si, formando o que se chama de clone.

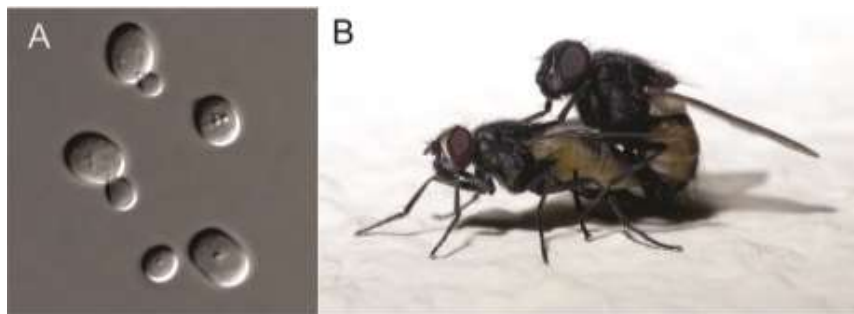


Figura 1 – As leveduras (A) são exemplos de organismos que se reproduzem de forma assexuada, ou seja, sem a formação de gametas. Nas moscas (B) a reprodução é sexuada, na qual ocorre a fusão de gametas masculinos e femininos, formando novos indivíduos. A reprodução sexuada contribui para a variabilidade genética das espécies.

A grande maioria dos organismos se reproduz de forma sexuada, um processo que envolve a formação de gametas e a fusão destas células, originando um novo indivíduo. O sexo permite a geração de filhos geneticamente diferentes de seus progenitores e isso pode representar uma vantagem adaptativa para as populações e espécies.



Figura 2 – A minhoca é um exemplo de organismo hermafrodita. Neste caso, um único indivíduo apresenta os dois sexos, masculino e feminino, mas a reprodução se dá pela cópula, já que não ocorre autofecundação.

Os organismos de reprodução sexuada podem ser **monoicos** (do grego mono=um e oikos=casa) quando um único indivíduo apresenta dois sexos, ou **dioicos** (do grego di=duas e oikos=casa), quando o organismo apresenta apenas um sexo, masculino ou feminino.

No caso dos organismos monoicos, também chamados de **hermafroditas**, há exemplos de seres vivos, tal como a ervilha, em que o óvulo e o espermatozoide utilizado para formar o novo ser são produzidos pelo mesmo indivíduo, ocorrendo o que chamamos de autofecundação. Por outro lado, às vezes um único organismo apresenta os dois sexos, mas não realiza autofecundação, como é o caso das minhocas (Figura 2). Ainda entre os hermafroditas, há casos em que um indivíduo pode apresentar os dois sexos funcionais no mesmo momento de sua vida ou não. Nesta situação estamos diante de um caso de hermafroditismo sequencial. Exemplos de hermafroditas sequenciais são representados pelo peixe-palhaço *Amphiprion percula*, no qual o primeiro sexo a aparecer é o macho (um hermafrodita sequencial protândrico) e pelo peixe *Thalassoma lunare*, em que a fêmea é o sexo inicial (um hermafrodita sequencial protogínico).

Neste capítulo falaremos sobre como é determinado o sexo nos organismos com reprodução sexuada.

Mecanismos de Determinação do Sexo

A determinação do sexo sempre depende de uma **base genética**. Em alguns organismos a regulação dos genes responsáveis pela definição sexual pode ser muito influenciada pelo ambiente. Em outros, é a quantidade de cromossomos que apresenta um papel decisivo na determinação do ser masculino ou feminino. Há casos também de organismos que apresentam um conjunto limitado de cromossomos, geralmente dois, responsáveis pela definição do sexo. Deste modo, existem dois grandes sistemas de **determinação do sexo**: o **ambiental** e o **cromossômico**.

Sistemas de Determinação Ambiental do Sexo

Existem vários exemplos de determinação ambiental do sexo. Neste sistema, a concentração, ou o tipo de substâncias no ambiente, assim como a temperatura são responsáveis por ativar ou desligar determinados genes no organismo, o que garante o seu desenvolvimento como um macho ou como uma fêmea.

Um exemplo de determinação sexual em que substâncias liberadas pelo ambiente são decisivas para a formação do sexo masculino ou feminino é ilustrada pelo molusco marinho *Crepidula fornicata*. Este organismo tem uma fase juvenil larval e uma fase adulta sésil. Quando uma larva encontra um local longe de outros moluscos de sua espécie esta se fixa em um substrato e se desenvolve como uma fêmea. Essa fêmea produz substâncias, responsáveis pela atração de outras larvas de sua espécie, as quais se fixam perto dela e se desenvolvem como machos. O primeiro indivíduo garante, desta forma, os parceiros para sua reprodução. Após um tempo, os machos transformam-se em fêmeas, liberando mais substâncias que atraem outras larvas que, ao se fixarem sobre estas, viram machos. A transformação dos machos em fêmeas é conhecida como hermafroditismo sequencial.

Outro exemplo de determinação ambiental do sexo é observado no verme marinho *Bonellia virides*. Este se apresenta inicialmente como uma larva indiferenciada sexualmente. Caso a larva não encontre

uma fêmea próxima no momento da diferenciação sexual esta se diferenciará em fêmea. Porém se a larva encontrar uma fêmea por perto se diferenciará em macho. Tal situação é determinada por uma substância produzida pela fêmea adulta chamada de bonellin. O macho vive dentro do corpo da fêmea, garantindo a produção de esperma para a reprodução.

Nos crocodilos e em algumas espécies de tartarugas e lagartos, o sexo do filhote é determinado pela temperatura ambiental durante o desenvolvimento do embrião (Figura 3). Existem três situações de determinação do sexo pela temperatura, há casos, como no lagarto tuatara (*Sphenodon punctatus*), em que temperaturas altas determinam o desenvolvimento de machos. Em outros casos, temperaturas mais elevadas levam a diferenciação de fêmeas, como exemplificado com as tartarugas da espécie *Chrysemys picta*. Finalmente, temperaturas altas e baixas podem produzir fêmeas e temperaturas intermediárias levar a formação de machos, este é caso dos crocodilianos. O valor da temperatura que limita o sexo pode variar de acordo com a espécie.



Figura 3 – Em algumas espécies de lagartos, tal como *Sphenodon punctatus* (A), de tartarugas, tal como *Chrysemys picta* (B) e em crocodilianos (C), a determinação do sexo ocorre pela ativação de genes diferenciais dependendo da temperatura de desenvolvimento dos embriões.

Sistema Haploide/Diploide de Determinação do Sexo

Em alguns insetos como abelhas, vespas e formigas o sistema de determinação do sexo é um tanto peculiar, já que envolve o conjunto completo de cromossomos. Neste caso as fêmeas apresentam dois conjuntos cromossômicos ($2n$) e os machos apenas um (n). Por meiose as fêmeas produzem gametas com um conjunto cromossômico (n). Os machos também formam gametas com um conjunto cromossômico, porém isto ocorre por mitose. A fecundação de um gameta feminino (n) com um gameta masculino (n) forma fêmeas diploides ($2n$).

A partir de ovos não-fecundados ocorre a formação dos machos (no caso das abelhas, os zangões) por um processo conhecido como partenogênese. Os machos apresentam um único conjunto cromossômico totalmente herdado da mãe e são, portanto, haploides (n). A Figura 4 ilustra este sistema de determinação do sexo.

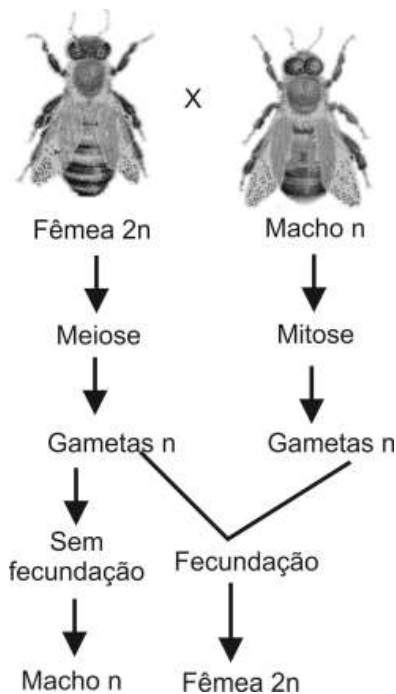


Figura 4 – No sistema haploide/diploide de determinação do sexo a definição sexual se dá pelo número de conjuntos cromossômicos. Dois conjuntos cromossômicos levam à formação de fêmeas e um conjunto à formação de machos.

Sistema de Determinação do Sexo pela Relação entre Cromossomos Sexuais e Não Sexuais

No caso das moscas das frutas, as drosófilas, a determinação do sexo depende da razão entre o número de cromossomos sexuais (X) e o número de conjuntos haploides de autossomos (A), ou simples-

mente da razão X/A. Esse tipo de determinação de sexo é chamado de **Sistema de balanço gênico**.

As fêmeas normais possuem dois cromossomos X e dois conjuntos haploides de autossomos, sendo a razão X/A igual a um. Machos normais possuem apenas um cromossomo X para dois conjuntos haploides autossômicos, numa razão de 0,5. Indivíduos que possuem uma razão maior que um são denominados de metafêmeas, enquanto indivíduos com uma razão menor do que 0,5 são definidos como metamachos. Já indivíduos com razão entre 0,5 e 1 apresentam um fenótipo intermediário chamado de intersexo.

Sistemas de Determinação Cromossômica do Sexo

Em alguns organismos os genes principais para a determinação do sexo se encontram em um grupo de cromossomos, geralmente um par, chamados de **cromossomos sexuais** ou **alossomos**. Os demais cromossomos são chamados de autossomos.

Em algumas espécies os cromossomos que formam o par sexual podem ser morfologicamente iguais entre si em ambos os sexos, exemplos deste caso são ilustrados por algumas populações do anfíbio *Rana rugosa* e do peixe *Apareiodon piracicabae*. Nestes casos, é muito difícil de visualizar os cromossomos sexuais em preparações citológicas convencionais.

Na grande maioria dos casos, no entanto, os cromossomos sexuais diferem morfologicamente entre si. Em muitas espécies um dos sexos apresenta cromossomos sexuais morfologicamente idênticos e no outro sexo o par sexual é diferente entre si. Tal situação permite definir dois grandes sistemas de determinação do sexo, aquele em que o macho apresenta os cromossomos sexuais diferentes entre si (sistemas XX-XY e XX-X0) e aquele em que é a fêmea que apresenta esta condição (sistemas ZZ-ZW e ZZ-Z0).

Nos sistemas de determinação do sexo denominados de **XX-XY** e **XX-X0** o macho é responsável pela definição do sexo da progênie. No primeiro caso, os machos (XY) produzem metade dos gametas com

o cromossomo X e a outra metade com o cromossomo Y. Já a fêmea (XX) produz apenas gametas com o cromossomo X. Caso o gameta feminino seja fecundado por um X do pai é formada uma fêmea e, no caso da junção de um X materno com um Y paterno há a formação de um macho. Como o macho pode formar dois tipos de gametas este é considerado o sexo **heterogamético**. No caso do sistema XX-XY, tanto a fêmea como o macho apresentam o mesmo número cromossômico. O sistema XX-XY ocorre na maioria dos vertebrados, em mamíferos, em alguns insetos, diversos tipos de peixes e em algumas plantas.

No sistema XX-X0 as fêmeas são XX enquanto os machos são X0. Nesse caso, o “zero” representa a falta de um cromossomo sexual. Assim como no sistema XX-XY, os machos seguem sendo o sexo heterogamético, já que metade dos espermatozoides apresenta um cromossomo X e a outra metade não carrega este cromossomo. Novamente cabe aos machos a determinação do sexo da prole. O sistema XX-X0 ocorre em algumas aranhas e muitos insetos da ordem dos odonatas, ortópteros, hemípteros e heterópteros.

Nos sistemas de determinação do sexo denominados de ZZ-ZW e ZZ-Z0 a fêmea é o sexo heterogamético. Nestes sistemas de determinação do sexo os cromossomos sexuais recebem nomes diferentes (Z e W) para evitar confusão com o sistema XX/XY e XX/X0 descritos anteriormente.

O sistema **ZZ-ZW** ocorre em muitas espécies de aves, répteis e lepidópteros (mariposas e borboletas), neste caso os machos apresentam o par de cromossomos sexuais homólogos (ZZ), enquanto as fêmeas possuem um par não-homólogo (ZW).

No sistema ZZ-Z0 as fêmeas (Z0) possuem apenas um cromossomo sexual, sendo a ausência do cromossomo W indicada pelo “zero”. Os machos apresentam o par de cromossomos sexuais ZZ. Este sistema de determinação do sexo está presente em algumas espécies de mariposas e alguns outros insetos.

Determinação do Sexo em Humanos

Em humanos e nos mamíferos placentários que apresentam um sistema de determinação do sexo do tipo XX-XY os cromossomos X e Y possuem morfologia e tamanhos contrastantes, sendo o Y menor do que o X. Mesmo com essas diferenças, estes cromossomos pareiam durante a meiose. O pareamento se dá pelo fato de apresentarem regiões com o mesmo conteúdo informativo, chamadas de regiões **pseudoautosômicas**, as quais são observadas nos extremos dos cromossomos X e Y.

Neste grupo de organismos o sexo é determinado pelo cromossomo Y. A evidência para este fato se dá pela observação de que indivíduos XO são fêmeas, enquanto os XXY são machos.

A expressão de genes presentes no cromossomo Y induz a gônada primordial a se transformar em testículo. O conjunto gênico responsável pela determinação do sexo é grande e ainda tem muito a ser descoberto e compreendido. Existem mais de cinco genes relacionados ao começo da determinação do sexo (WNT4, DAX1, SF1, WT1, SOX9 e SRY), como exemplo descreveremos um deles, a fim de entender a complexidade dos mecanismos.

No braço curto do cromossomo Y, fora das regiões pseudoautosômicas, é encontrado o **gene SRY**, um dos principais responsáveis pela determinação do sexo. O gene SRY codifica para o fator de determinação testicular, sendo sua expressão responsável pela definição do sexo masculino. O gene SRY foi descoberto no estudo de homens XX que apresentavam uma cópia incomum deste gene em um dos cromossomos X e de mulheres XY, nas quais o cromossomo Y apresentava uma deleção deste gene.

Quando o gene SRY está presente e funcional, sua expressão estimula a medula da gônada embrionária a se diferenciar em testículo. A produção de testosterona pelo testículo induz o aparecimento das características masculinas no indivíduo. A ausência deste gene, como ocorre normalmente nas mulheres, implica na falta do fator determinante de testículos, provocando o desenvolvimento do córtex da gônada primitiva, o que origina o ovário. Na ausência de grandes quantidades de testosterona ocorre o aparecimento das características sexuais femininas.

EXERCÍCIOS

- 1 – Diferencie reprodução sexuada de assexuada. Qual destas produz maior variabilidade genética?
- 2 – Explique por quê o sexo masculino na espécie humana é denominado de heterogamético.
- 3 – A análise do cariótipo de certa espécie animal revelou a existência de 50 cromossomos nas células somáticas da fêmea, enquanto o macho apresentava sempre 49. Que tipo de determinação do sexo ocorre em tal espécie?
- 4 – Em drosófila, qual é o sexo esperado de cada uma das seguintes combinações de autossomos (A) e cromossomos X:
 - a) 3A, XY
 - b) 2A, 3X
 - c) 2A, XY
 - d) 2A, 2X
- 5 – Na abelha *Apis melífera* as células somáticas das fêmeas apresentam 32 cromossomos, enquanto as dos machos apresentam 16 cromossomos. Explique a origem das fêmeas e dos machos com esse número de cromossomos.
- 6 – Quando o mesmo indivíduo forma gametas masculinos e femininos este é chamado de:
 - a) heterógeno.
 - b) bipolar.
 - c) hermafrodita.
 - d) heterozigoto.
 - e) dioico.

7 – Uma espécie que apresenta indivíduos produtores de gametas femininos e indivíduos produtores de gametas masculinos é denominada de:

- a) bipolar.
- b) heterozigota.
- c) hermafrodita.
- d) dioica.
- e) monoica.

8 – Em uma espécie de inseto, as fêmeas possuem 20 cromossomos nas suas células somáticas. Sabendo-se que nessa espécie o sistema de determinação do sexo é do tipo XX:X0, é esperado que:

- a) 100% dos óvulos tenham 10 cromossomos e que 100% dos espermatozoides tenham 9 cromossomos
- b) 100% dos óvulos e 100% dos espermatozoides tenham 10 cromossomos.
- c) 100% dos óvulos e 50% dos espermatozoides tenham 10 cromossomos e 50% dos espermatozoides tenham 9 cromossomos.
- d) 100% dos espermatozoides e 50% dos óvulos tenham 10 cromossomos e 50% dos óvulos tenham 9 cromossomos.
- e) nenhuma alternativa está correta.

9 – A característica mais fundamental da vida é a reprodução, processo pelo qual os seres vivos têm se perpetuado em nosso planeta desde sua origem. Com relação aos sistemas de determinação do sexo, assinale a alternativa **falsa**:

- a) O sistema XY determina o sexo de muitas espécies dioicas, tanto animais como vegetais.
- b) Nos sistemas XY e X0, as fêmeas constituem o sexo heterogamético.
- c) No sistema ZW, machos e fêmeas diferem entre si quanto a um par de cromossomos e são as fêmeas que possuem o par heteromórfico.
- d) No sistema X0, os machos têm número ímpar de cromossomos no cariótipo, apresentando um cromossomo a menos que as fêmeas.
- e) No sistema haplodiploide, os machos são portadores de apenas um lote de cromossomos.

10 – Analise as seguintes afirmativas sobre a determinação do sexo em abelhas e zangões.

- I. A produção de zangões caracteriza o processo de reprodução assexuada denominado de partenogênese.
- II. O sistema de determinação do sexo é denominado haplodiploide, já que as fêmeas possuem dois lotes cromossômicos ($2n$) e os machos apenas um (n).
- III. Os zangões podem ser considerados clones perfeitos da abelha rainha, uma vez que não houve a fecundação dos óvulos que os originaram.

Da análise das afirmativas acima podemos assegurar que:

- a) apenas I está correta.
- b) I e II estão corretas.
- c) II e III estão corretas.
- d) apenas II está correta.
- e) I e III estão corretas.

Cromossomos: composição e estrutura

Os cromossomos são estruturas celulares compostos por ácidos nucléicos e proteínas formando a cromatina. Em organismos eucariotos, os cromossomos estão armazenados no núcleo celular e, nas células procariotas, como as bactérias, estes cromossomos estão situados na região denominada nucleóide, a qual difere do núcleo eucarioto por não estar delimitada por uma membrana. As proteínas cromossômicas podem ser do tipo histonas e não-histonas, sendo as proteínas histonas as de função relacionada à estrutura da cromatina. As histonas são classificadas em cinco tipos, H1, H2a, H2b, H3 e H4 e, a partir de sua interação com o filamento de DNA, formam estruturas denominadas nucleossomos, os quais representam a subunidade cromossômica. Esta interação histonas-DNA resulta na compactação da informação genética contida na molécula de DNA, permitindo, por exemplo, que o genoma humano com aproximadamente de 1,8m de comprimento (somando todos os filamentos de DNA) possa estar confinado ao núcleo celular. Esta compactação cromossômica pode se apresentar organizada em três níveis distintos que irão depender das interações entre estas proteínas e o estado metabólico da célula, o que determina se os cromossomos estarão ativos ou inativos.

Cromossomos metafásicos e o cariótipo

Os cromossomos apresentam-se em diversos estados de condensação a depender do estágio do ciclo celular em que a célula se encontra e ainda do nível transcricional dos genes que o compõem, podendo apresentar-se de forma estrutural mais relaxada, quando há expressão gênica, ou mais condensada, quando a expressão dos genes está inativada. A condensação cromossômica também é característica do estágio metáfase do ciclo celular, uma vez que neste estágio há

migração dos cromossomos homólogos para pólos celulares opostos, evento este que antecede a citocinese. Esta condensação cromossômica facilita a correta distribuição cromossômica entre as células filhas e, nesta fase, os cromossomos encontram-se no maior nível de compactação, apresentando-se como estruturas cromossômicas bem individualizadas, os cromossomos metafásicos. Por este motivo, o grau máximo de condensação, é que os cromossomos metafásicos são mais atrativos e indicados para estudos citogenéticos, através dos quais é possível estudar o conjunto cromossômico de um indivíduo, o cariótipo, bem como as alterações cromossômicas que este cariótipo possa apresentar.

O cariótipo é a descrição do conjunto cromossômico de uma determinada espécie, considerando-se características como número, tamanho e posição do centrômero nos cromossomos. O número básico de cromossomos que forma o cariótipo de uma espécie é denominado genoma haplóide, e este conjunto haplóide pode estar representado mais de uma vez, a depender da programação genética do indivíduo. Tomemos por exemplo a espécie humana: as células gaméticas apresentam apenas um conjunto cromossômico (n) formado por 23 cromossomos, no entanto a maioria das células apresentam 46 cromossomos e, portanto, são diplóides ($2n$), pois apresentam duas cópias de cada cromossomo, ou seja, um conjunto cromossômico duplicado. Um exemplo de variação cariotípica programada geneticamente acontece nas células hepáticas, pois estas células possuem 92 cromossomos, o que resulta em células tetraplóides ($4n$). Cada espécie possui em cariótipo específico e o número de cromossomos de seus cariótipos não está relacionado nem a complexidade nem ao tamanho deste organismo. Entretanto, técnicas citogenéticas podem revelar alterações neste conjunto cromossômico. Estas alterações podem ser geneticamente programadas, como o exemplo das células hepáticas, ou não.

Alterações cromossômicas: Numéricas e Estruturais

As alterações cromossômicas não programadas geneticamente, também chamadas de mutações cromossômicas, podem resultar em

mudanças fenotípicas no indivíduo portador. Estas alterações podem ocorrer quanto ao número de cromossomos numa célula como também por alterações em determinado fragmento cromossômico.

As alterações que causam mudanças no número cromossômico (ploidia) de uma célula ou indivíduo são denominadas alterações numéricas. Estas podem ser resultado tanto da adição de conjuntos cromossômicos completos, poliploidia, e resultam em indivíduos portadores de múltiplos inteiros de conjunto básico cromossômico (haplóide), quanto da alteração por adição ou perda de uma unidade cromossômica, o que caracteriza a aneuploidia. As alterações cromossômicas numéricas são causadas por erros de distribuição cromossômica durante a divisão celular, por não-disjunção de cromossomos homólogos ou ainda a partir da fecundação com gametas com número irregular de cromossomos.

As alterações que acontecem em determinados fragmentos de um cromossomo são denominadas alterações estruturais e resultam de quebras e rearranjos na estrutura de um mesmo cromossomo como também entre cromossomos diferentes, sejam eles homólogos ou não. Estas quebras cromossômicas acontecem por diversos motivos, dentre eles, desequilíbrio fisiológico ou ainda exposição excessiva a agentes mutagênicos como radiação ionizante (X e alfa), radiação ultravioleta e ainda diversos compostos químicos.

Alterações Numéricas

As principais alterações numéricas podem ser agrupadas em duas categorias: as **euploidias** e as **aneuploidias**. Os cariótipos euplóides apresentam número cromossômico igual a um múltiplo do conjunto básico e podem ser consideradas normais ou aberrações, a depender da espécie. Por exemplo, células animais apresentam células em diferentes estados de ploidia como os gametas (haploidia) e as células hepáticas (poliploidia), sendo a grande maioria das células diplóides. Nestes casos, estas euploidias são ditas normais, ou geneticamente programadas. Entretanto, as euploidias não programadas são ditas aberrantes ou anormais.

De acordo com o número de conjuntos cromossômicos básicos apresentados, os cariótipos podem ser sub-classificados em:

- a) **Monoplóide** – organismos que apresentam um único conjunto básico de cromossomos, sendo representados por (n) ;
- b) **Diplóide** – cariótipo apresenta dois conjuntos básicos cromossômicos $(2n)$;
- c) **Triplóide** – cariótipo apresenta três conjuntos básicos cromossômicos $(3n)$;
- d) **Tetraplóide** – cariótipo apresenta quatro conjuntos básicos cromossômicos $(4n)$

Os indivíduos cujo cariótipo apresenta mais de dois conjuntos cromossômicos básicos podem ainda serem denominados poliplóides. Na natureza, pode-se encontrar diversos exemplos de poliploidias normais, os quais são geneticamente programados para este grau de ploidia, sendo bastante comum em plantas, porém muito rara em animais. Em alguns organismos, a poliploidização é tecido-específica e pode ser resultado da necessidade de cópias extras de determinados cromossomos e genes que o compõem, como acontece nas células hepáticas e renais em humanos, por exemplo.

As aneuploidias são caracterizadas pela alteração na quantidade de apenas um cromossomo, ou parte dele, e não de um conjunto básico inteiro. Assim, os organismos aneuploides podem apresentar cromossomos a mais ou a menos em seu cariótipo quando comparado ao cariótipo do indivíduo normal. Alterações deste tipo resultam da não disjunção entre cromossomos homólogos ou cromátides durante as divisões celulares e causam um desbalanço na dosagem gênica, geralmente resultando em efeito fenotípico. A dose extra cromossômica em determinado indivíduo pode ser denominada de trissomia cromossômica e é representada por cariótipo $2n+1$. Na espécie humana, a trissomia do cromossomo 21 resulta fenotipicamente na síndrome de Down, a trissomia mais conhecida para a nossa espécie. Várias ou-

tras trissomias na espécie humana já foram relatadas, porém são letais e os indivíduos não ultrapassam a fase embrionária pois não toleram o desbalanço na dosagem cromossômica. Nos casos em que ocorre a ausência de um dos cromossomos quando comparado ao conjunto básico cromossômico, esta aneuploidia é denominada monossomia e representada por $2n-1$.

Alterações Estruturais

Uma segunda classe de alterações cromossômicas são as estruturais que causam um rearranjo no cariótipo do indivíduo e resultam de quebras na dupla-fita da molécula de DNA sendo seguido da ligação destes fragmentos, gerando o novo perfil de arranjo cromossômico. As alterações estruturais podem ocorrer por meio natural, através do crossing-over, ou por indução por agentes ionizantes como raios X e gama, por exemplo. O crossing-over é um tipo de recombinação homóloga que ocorre naturalmente nos organismos e resulta na troca de fragmentos entre cromossomos.

As alterações cromossômicas estruturais podem ter efeito balanceado ou desbalanceado, a depender do conteúdo de informação genética final que resulta destes rearranjos. Por exemplo, se a quebra cromossômica resulta em perda ou acréscimo de determinado fragmento cromossômico, isto irá resultar num desbalanço da dosagem gênica para este indivíduo. Por outro lado, se a quebra entre cromossomos homólogos e seguida de troca de fragmento entre estes cromossomos, não haverá perda de informação genética e, conseqüentemente, não haverá desbalanço gênico causado pelo novo arranjo estrutural.

Assim, as alterações cromossômicas desbalanceadas podem ser do tipo deleção e duplicação, enquanto as alterações desbalanceadas podem ser classificadas em inversões, translocações e transposições.

a) Deleção

A deleção é caracterizada pela perda de determinado fragmento cromossômico e exige que duas quebras cromossômicas aconteçam

ladeando este fragmento. A perda da informação genética referente a este fragmento dá-se pelo fato do mesmo não possuir centrômero, o que impossibilita a correta migração e distribuição deste fragmento durante o próximo ciclo celular, assim este fragmento será perdido. O efeito da deleção de um fragmento cromossômico dependerá do tamanho deste fragmento bem como de sua composição gênica. Deleções que ocorrem em regiões intergênicas são dificilmente percebidas enquanto as deleções que englobam muitos genes (multigênicas) têm efeitos muito mais graves que aquelas intragênica, caracterizada pela perda de um fragmento pertencente a um único gene.

b) Duplicação

É caracterizada pela repetição de determinado segmento de um cromossomo. Estas repetições podem estar localizadas adjacentes entre si ou dispersa em outro local genômico, são as duplicações *em tandem* ou insercional, respectivamente. As repetições *em tandem* são bastante comuns nos organismos e tem sido utilizadas como marcadores moleculares para estudos genéticos. Entretanto, se determinadas duplicações ocorrem em segmentos gênicos, elas podem causar desbalanços na dosagem gênica e seus efeitos fenotípicos podem ser perceptíveis.

c) Inversão

Para que ocorra a inversão, deve obrigatoriamente haver dois pontos de quebra cromossômica e este fragmento é religado de forma invertida, após sofrer um giro de 180° , o que resulta na inversão da ordem dos genes para o cromossomo em questão. Por se tratar de uma alteração cromossômica balanceada, não há perda de informação genética total, exceto nos casos em que a quebra ocorra em regiões codificadoras (gênicas). Entretanto, a depender da extensão da região invertida, seus efeitos poderão ser percebidos durante o pareamento de cromossomos.

Podem ser subdivididas, quanto à composição do fragmento invertido em pericêntrica, quando o fragmento cromossômico invertido contém o centrômero ou paracêntrica, nos casos em que o fragmento invertido não contém o centrômero, ou seja, compreende apenas a região de um braço cromossômico.

b) translocação

A translocação ocorre a partir de quebras cromossômicas em que o fragmento cromossômico irá se unir a outro cromossomo resultando na transferência de material genético entre eles, troca intercromossômica. Quando esta troca de fragmentos cromossômicos ocorre entre cromossomos não homólogos e sem haver perda de informação genética, esta translocação é denominada translocação recíproca, pois há troca de partes cromossômica entre eles. Entretanto, se um fragmento é translocado para outro cromossomo, caracterizando um cromossomo doador e um receptor, esta translocação é simples ou não recíproca. Em ambos os casos, o resultado é a distribuição diferenciada de material genético entre os cromossomos, mas não há perda de informação genética.

c) Transposição

A transposição envolve um único cromossomo e refere-se a transferência de um fragmento cromossômico de uma região a outra, dentro do mesmo cromossomo, ou seja, é intracromossômica. De fato, alguns autores não consideram esta alteração cromossômica por apresentar-se de forma muito rara, pois para que esta aconteça, é necessário que haja três quebras cromossômicas num mesmo cromossomo, duas delas ladeando o fragmento transposto e outra quebra no ponto de inserção deste fragmento.

EXERCÍCIOS

1 – Diferencie as alterações cromossômicas numéricas e estruturais.

2 – Sobre as alterações cromossômicas, assinale (V) para verdadeiro e (F) para falso:

- () Os cromossomos são classificados, de acordo com a posição do telômero, em metacêntrico, submetacêntrico, acrocêntrico e telocêntrico.
- () As alterações cromossômicas podem ser numéricas ou estruturais.
- () As alterações numéricas são melhor toleradas pelos organismos, com raras exceções.
- () Alterações do tipo inversão, duplicação e deleção não causam perda da informação genética

3 – O cariótipo é a descrição do conjunto cromossômico de uma determinada espécie. Sobre as alterações que podem ocorrer neste conjunto cromossômico, assinale (V) para verdadeiro e (F) para falso:

- () A translocação só pode ocorrer entre dois cromossomos homólogos.
- () O cariótipo representa as características do conjunto cromossômico de uma determinada espécie.
- () Os cromossomos representados no cariótipo podem estar em qualquer fase do ciclo celular
- () O ideograma é a representação esquemática de um cariótipo
- () A aneuploidia é caracterizada pela adição ou perda de um ou poucos cromossomos

4 – Em que diferem as alterações balanceadas e não-balanceadas? Cite exemplo para cada uma delas.

5 – Diferencie translocação recíproca da não-recíproca.

6 – Descreva exemplos para as alterações numéricas a seguir:

- a) Aneuploida
- b) Trissomia
- c) Poliploidia geneticamente programada
- d) Poliploidia anormal

ESTRUTURA E REPLICAÇÃO DO DNA

Maria de Mascena Diniz Maia e Hildson Dornelas Angelo da Silva

Estrutura do DNA

No ano de 2003, o mundo científico comemorou 50 anos da descoberta da estrutura em dupla hélice do ácido desoxirribonucleico, o tão famoso ADN (DNA - sua sigla do inglês). Em 1953 os estudiosos James Watson e Francis Crick, utilizando os conhecimentos obtidos por Miescher, Kossel, Levene e Chargaff, sobre a constituição química do DNA, propuseram que a estrutura tridimensional do DNA consistia em dois filamentos de nucleotídeos unidos antiparalelamente (Figura 1).

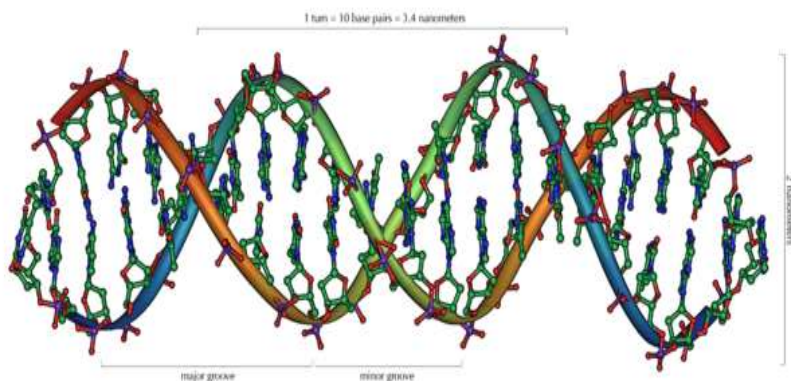


Figura 1 – Fonte: [http://de.wikipedia.org/wiki/](http://de.wikipedia.org/wiki/Desoxyribonukleins%C3%A4ure#mediaviewer/File:DNA_Overview.png)

Desoxyribonukleins%C3%A4ure#mediaviewer/File:DNA_Overview.png

Fonte da Informação Genética

A descoberta da estrutura do DNA e sua responsabilidade como detentora das informações genéticas foram resultados de diversas pesquisas científicas que começaram em meados do século XIX com o isolamento do ácido desoxirribonucleico por Friedrich Miescher.

Um dos principais passos para a identificação das funções do DNA foi realizado por Frederick Griffith, que identificou o chamado princípio transformante ao estudar *Streptococcus pneumoniae* e o

seu processo de transformação. Esse foi o primeiro indício do armazenamento de informações no DNA, para tal, Griffith investigou a passagem de informações entre bactérias ao injetar bactérias tipo IS vivas (causadora de pneumonia) nos camundongos após um período de tempo, os mesmos morreram, enquanto as bactérias tipo IIR vivas (não causadoras de pneumonia) não causavam morte nos animais infectados. Quando as bactérias tipo IS foram mortas por aquecimento e posteriormente injetadas nos camundongos, eles continuavam vivos. Por outro lado, ao se misturar bactérias vivas do tipo IIR com bactérias mortas do tipo IS e inoculava no animal, após um período estes morreram. Com isso, Griffith defendeu que nas bactérias tipo IS existia um fator transformante que seria responsável por transmitir informações que causaria a mudanças nas bactérias tipo IIR para IS e assim a virulência (Figura 2).

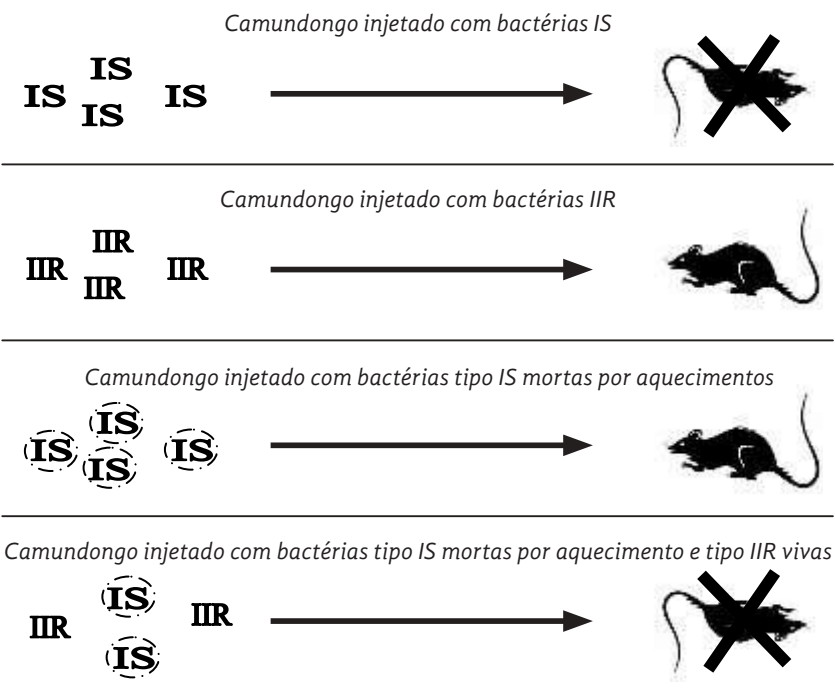


Figura 2 – Experimento do princípio transformante de Frederick Griffith.

Esse experimento não concluiu o DNA como detentor das informações genéticas, mas aponta para o material genético. A comprovação deste fato ocorre quando Oswald Avery e seus colaboradores Colin MacLeod e Maclyn McCarty, utilizam enzimas específicas para degradar proteínas, RNA e DNA (proteases, ribonucleases e desoxirribonucleases, respectivamente) e observam que a capacidade transformante só foi inibida ao ser utilizada as desoxirribonucleases. Posteriormente, com o uso de eletroforese, ultracentrifugação e espectroscopia de ultravioleta puderam confirmar que o princípio transformante era o DNA.

Contudo, alguns pesquisadores mais céticos levantaram a hipótese que uma pequena quantidade de proteína pode ter permanecido ligada ao DNA e não ter sofrido degradação. Outros pesquisadores como Alfred Hershey e Martha Chase utilizando bacteriófagos marcados com enxofre (S^{35}) e fósforo (P^{32}) radioativos chegaram à mesma conclusão de Avery.

Funções do Material Genético

Os ácidos nucléicos são as maiores moléculas encontradas no mundo vivo. São responsáveis pelo controle dos processos vitais básicos em todos os seres, e para o desempenho de tais funções, o DNA precisa apresentar três características essenciais.

Armazenamento complexo de informações. O material genético deve manter guardada uma enorme quantidade de informações que serão utilizadas na instrução para todas as características e funções de um ser vivo.

Transmissão fiel da informação. Durante o crescimento de um organismo, a multiplicação celular é algo que ocorre com complexidade, e a cópia das informações contidas no DNA necessita ser precisa. Essa fidelidade é à base da replicação do DNA e da transmissão que acontece a cada duplicação da célula.

Controle do desenvolvimento. Parte das informações contidas no DNA será utilizada na codificação de características (no fenótipo). As proteínas que são codificadas a partir da tradução das instruções genéticas contidas no material genético serão responsáveis pelo desenvolvimento e diferenciação celular, características que possibilitam a diversidade de tipos celulares, mesmo que em um mesmo organismo.

Estrutura Primária

A estrutura primária de uma molécula de DNA consiste em uma sequência de nucleotídeos (Figura 3). Os nucleotídeos unem-se por ligações fosfodiéster e são compostos por três componentes – um grupo fosfato, uma pentose (desoxirribose no DNA e ribose no RNA) e uma base nitrogenada.

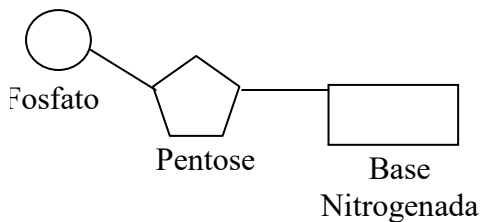


Figura 3. Esquema de um nucleotídeo.

Componentes dos Nucleotídeos

O grupo fosfato (PO_4). É derivado do ácido fosfórico (H_3PO_4) – é comum tanto ao DNA como ao RNA. Tem a função de ligar os nucleotídeos de uma mesma fita e é responsável por produzir uma carga negativa, tornando o DNA e RNA de caráter ácido.

Pentose. Açúcar que apresenta cinco carbonos enumerados de 1' a 5'. Quatro átomos de carbono e um de oxigênio são unidos para formar um anel de cinco lados. No carbono 3' a presença de um átomo de hidrogênio (desoxirribose, presente do DNA) ou uma hidroxila (ribose, presente no RNA) é responsável pela ligeira

diferenciação entre os nucleotídeos do DNA e RNA, porém essa pequena diferença é identificada por todas as enzimas envolvidas no metabolismo dos ácidos nucleicos.

Base Nitrogenada. A classificação das bases nitrogenadas se dá pela presença de um ou dois anéis heterocíclicos. As bases púricas ou purinas apresentam dois anéis e possuem duas representantes, adenina (A) e guanina (G), que se encontram tanto no DNA quanto no RNA. Enquanto as pirimídicas ou pirimidinas que só detêm um anel, como representantes dispõem da citosina (C) (presente no DNA e RNA), timina (T) (presente apenas do DNA) e uracila (U) (presente apenas no RNA) (Figura 4).

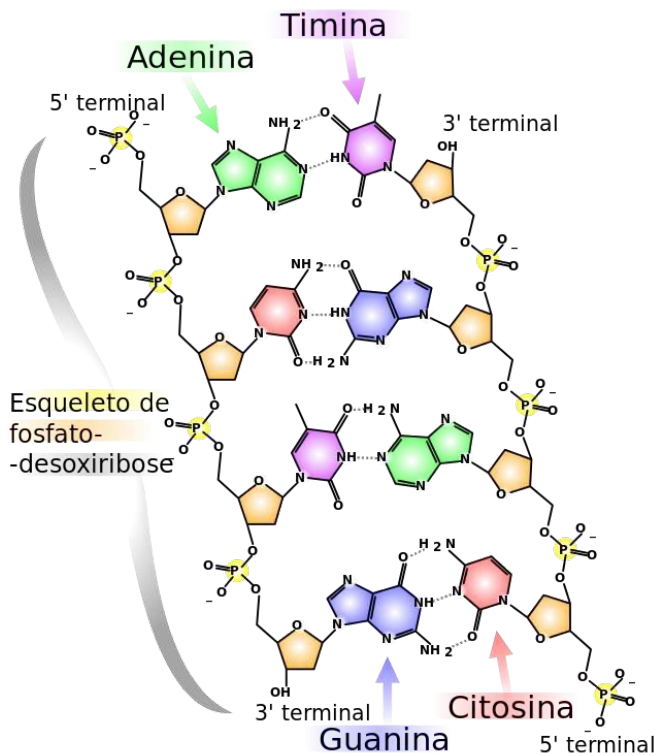


Figura 4 – Fonte: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/d/de/RNA-Nucleobases.svg/2000px-RNA-Nucleobases.svg.png>

Complementariedade das Bases Nitrogenadas

A utilização de cromatografia em papel foi realizada por Erwin Chargaff e seus colaboradores E. Vischer e S.Zamenhof para identificar a proporção entre as bases nitrogenadas. Os pesquisadores observaram que em diferentes espécies a quantidade de Adenina era igual à de Timina e a de Citosina a de Guanina. Essa informação foi de extrema importância na elucidação da dupla hélice, essa conclusão é conhecida como a proporção de Chargaff.

DNA é uma hélice

Os experimentos com difração de raio X inicialmente conduzidos por Maurice Wilkins e aprimorados por Rosalind Franklin concluíram que o DNA consistia de uma molécula em hélice (Figura 5). Ao lado uma imagem do DNA por análise de difração de raio X.

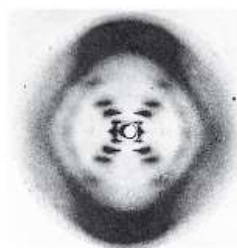


Figura 5 – Fonte: http://i202.photobucket.com/albums/aa144/Primate_bucket/dna.jpg

A “Descoberta” da Dupla Hélice



Figura 6 – Fonte: http://cdn2.hubspot.net/hub/237126/file-660502209-jpg/watson_crick.jpg

Com todos os conhecimentos sobre o DNA gerado até então, James Watson e Francis Crick (Figura 6) foram capazes de reunir as informações e elucidar a dupla hélice do DNA, que seria formada por duas cadeias de polinucleotídeos orientados antiparalelamente e que interagem por interações de hidrogênio (pontes de hidro-

gênio). Com giro para a direita e apresenta dois sulcos um maior maior e um menor. Vale salientar que todas essas conclusões são resultados

em grande parte da união de informações que foram sendo descobertas por vários pesquisadores.

Estrutura Secundária

A forma tridimensional da dupla hélice configura a estrutura secundária da molécula de DNA. Os dois filamentos são mantidos próximos devido a forças moleculares conhecidas como interações de hidrogênios. A quantidade de interações de hidrogênio entre os nucleotídeos de fitas complementares depende dos tipos envolvidos. Entre guaninas e citosinas são encontradas três interações, enquanto duas entre adeninas e timinas, por isso ocorre um pareamento mais forte entre **G – C** do que entre **A – T**.

Formas Alternativas da Dupla Hélice

A dupla hélice do DNA apresenta uma variação conformacional dependendo da concentração de sais e da natureza das moléculas que interagem com o material genético. A estrutura encontrada normalmente nas condições fisiológica é chamada de DNA B. Contudo outras conformações como DNA A, que apresenta cerca de 11 pares de nucleotídeos por volta e possui uma torção para a direita (dextrogira) e do DNA Z com aproximadamente 12 pares por volta e torção para a esquerda (levogira) já são identificadas *in vitro*.

Replicação do Dna

Todos os organismos unicelulares ou pluricelulares têm a capacidade de se reproduzirem para a manutenção da espécie, e a divisão celular está no início desse processo, permitindo a perpetuação da vida. Para que tudo isso seja garantido, a replicação do DNA tão necessário a esse processo deve ocorrer de forma precisa.

Na replicação do DNA ocorre a separação das fitas parentais e a produção de duas novas fitas, tendo as parentais como molde. Cada nova molécula de DNA contém uma fita parental e uma fita

recém-sintetizada, caracterizando a replicação semiconservativa. O processo de replicação é altamente complexo e apresenta o envolvimento de várias estruturas, principalmente enzimas que atuam de forma harmônica para garantir uma duplicação fidedigna.

Replicação Semiconservativa

Inicialmente levantava-se a possibilidade de três tipos de replicação – conservativa, semiconservativa e dispersiva – porém, com os experimento de Matthew Meselson e Franklin Stahl com o isótopo do nitrogênio (^{15}N) concluiu-se que a mesma ocorria de forma semiconservativa. Os pesquisadores analisaram os pesos moleculares das moléculas de DNA recém-sintetizadas e observaram que as novas cadeias apresentavam pesos correspondentes a uma replicação semiconservativa (uma fita pesada e uma fita leve), como mostrado na figura abaixo (Figura 7).

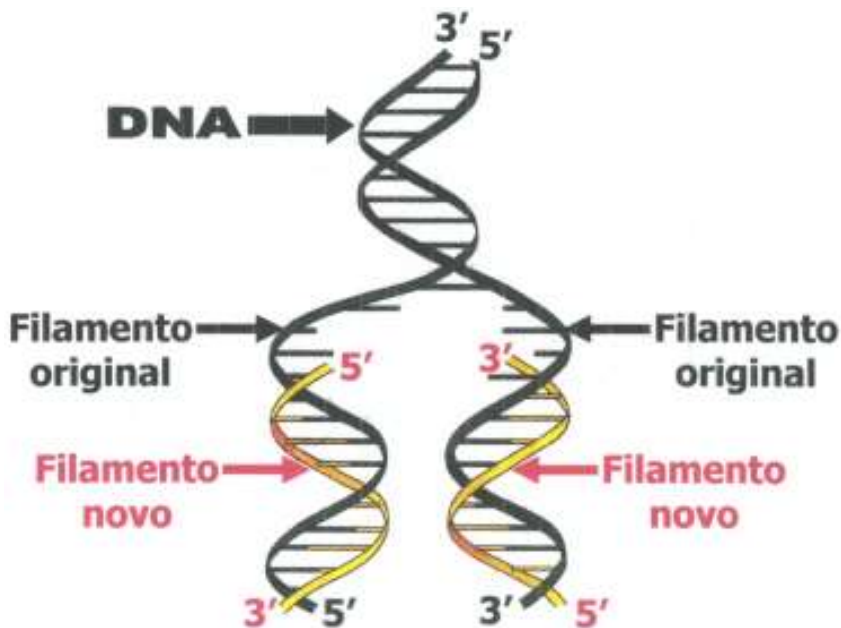


Figura 7 – Fonte: <https://djalmasantos.files.wordpress.com/2010/10/01-novo.jpg>

Processos da Replicação

Todo o processo ocorre ordenadamente e quase que simultâneo a fim de prover uma replicação rápida e fiel. Didaticamente é dividido em três etapas: início, alongamento e término. Abaixo pode-se observar uma imagem que apresenta os principais componentes do processo (Figura 8), vale salientar que a perpetuação das espécie e a evolução dependem diretamente da duplicação celular e assim a replicação mostra-se tão importante.

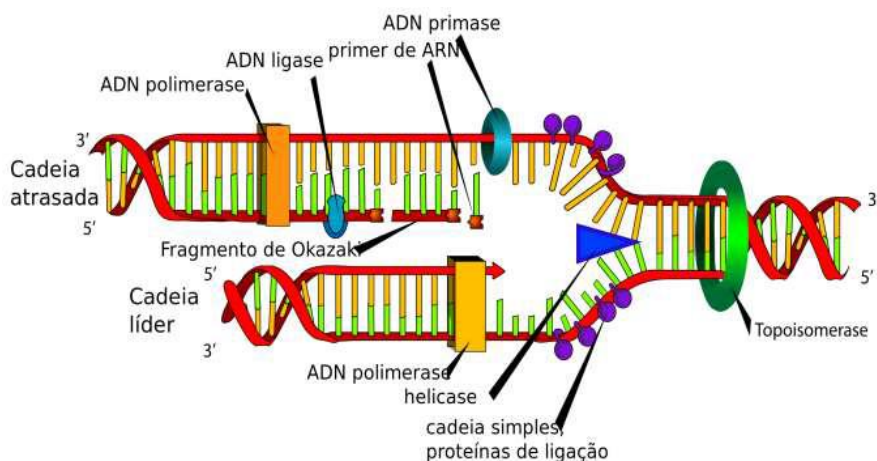


Figura 8 – Fonte: https://biolego.files.wordpress.com/2011/10/450px-dna_replication_pt-svg.png

Forquilhas de Replicação

As origens de replicação são regiões conservadas em procariotos e eucariotos e que determinam o local onde se inicia a duplicação do DNA. Os procariontes apresentam uma única origem de replicação (OriC em *Escherichia coli*), já nos eucariontes a presença de vários elementos ARS (inglês) ou SRA (sequências de replicação autônomas) indicam a existência de várias origens. O complexo proteico formado pela DNA polimerase, helicase, primase, ligase e outros interagem com as origens e formam a forquilha de replicação. A partir das



Forquilha de Replicação

Figura 9 – Fonte: http://images.slideplayer.com.br/1/334307/slides/slide_14.jpg

foquilhas, os complexos proteicos (bolhas de replicação) partem em sentidos opostos (bidirecionais) (Figura 9). Cada bolha é responsável pela polimerização de uma parte do DNA chamada de replicon.

Separação das fitas e giro

A desnaturação da dupla fita ocorre a cargo da enzima DNA helicase que rompe as interações de hidrogênio entre as bases complementares e causa uma torção na cadeia do DNA. As enzimas DNA topoisomerase I (DNA girase) geram rompimentos nas ligações fosfodiéster para diminuir a pressão ocasionada pela torção e assim permite o giro total das fitas do DNA, deixando-as retilíneas e aptas para replicação.

Estabilização da desnaturação

Durante a quebra e giro da cadeia dupla as moléculas de fitas simples de DNA ficam expostas e susceptíveis a renaturação, a fim de proteger essas regiões são adicionadas nas fitas proteínas de ligação ao DNA unifilamentar (proteínas SSB).

Iniciação da replicação

As polimerases, enzimas que replicam efetivamente o DNA, não conseguem catalisar a síntese desde o início, elas necessitam

de um pequeno filamento de nucleotídeos, um oligonucleotídeo iniciador, conhecido como primer. O primer é formado por seis a trinta ribonucleotídeos e produzido a partir de um complexo denominado primossomo, que apresenta uma RNA polimerase (primase) como principal constituinte. O papel principal do primer é fornecer uma hidroxila livre (presente no carbono 3') necessária para que as polimerases iniciem o processo.

Polimerização

Após a produção dos primers, as DNA polimerases apresentam todos os requisitos para de fato iniciar a replicação. Existem várias DNA polimerases, nos procariontes destacasse as DNA polimerases I, II e III, enquanto nos eucariontes encontramos as DNA polimerases α , β , γ , δ e ϵ . Vale ressaltar que algumas delas são utilizadas no reparo do DNA e as responsáveis pela replicação efetivamente são as DNA polimerases II e III (procariontes) e α e δ (eucariontes). O conjunto das enzimas – polimerases, helicases, topoisomerases, primases, ligase e outras – formam o replissomo, unidade que vai adicionando nucleotídeos a fita em formação, sempre no sentido $5' \rightarrow 3'$.

Fragmento de Okazaki e DNA ligase

A orientação antiparalela da cadeia dupla e a incapacidade das enzimas em polimerizar no sentido $3' \rightarrow 5'$ faz com que uma das novas fitas a serem produzidas ocorra de forma contínua (filamento *leading*), pois segue o sentido $5' \rightarrow 3'$ precisando de apenas um iniciador, enquanto a fita $3' \rightarrow 5'$ vai sendo sintetizada em pedaços descontínuos (filamento *lagging*) com cerca de 1.000 a 2.000 nucleotídeos nos procariontes e 100 a 200 nos eucariontes, denominados fragmentos de Okazaki. Cada pedaço é formado a partir de um iniciador (primer) e são alongados no sentido funcional $5' \rightarrow 3'$ (Figura 10).

Posteriormente os primers que estão interrompendo os fragmentos de Okazaki na fita descontínua serão removidos e substituídos por nucleotídeos de DNA. Para a finalização da fita polimerização,

a enzima DNA ligase fará a união dos fragmentos de Okazaki aos nucleotídeos recém-adicionados através de ligações fosfodiéster. O filamento contínuo possui apenas um primer que também será substituído pela DNA polimerase.

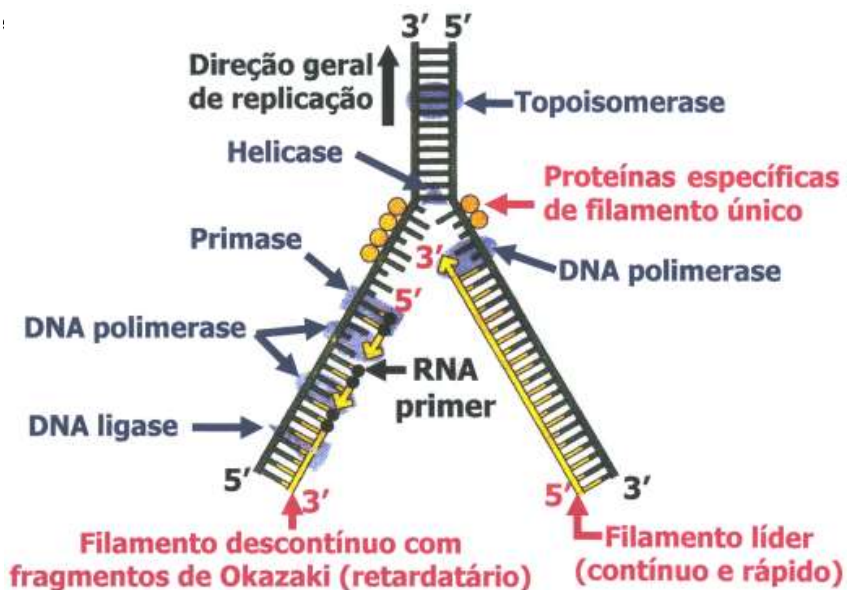


Figura 10 – Fonte: <https://djalmasantos.files.wordpress.com/2010/10/08-ocorre.jpg>

EXERCÍCIOS

1 – A biotecnologia trabalha predominantemente manipulando material genético de seres vivos; para a maioria dos organismos, o material genético é a molécula de DNA. Acerca da estrutura da molécula de DNA, assinale a opção correta.

- a) O DNA é composto por quatro tipos de bases nitrogenadas: adenina, citosina, timina e uracila.
- b) O açúcar contido na molécula de DNA é a ribose.
- c) Em uma cadeia de DNA, os nucleotídeos se ligam aos açúcares e fosfatos por pontes de hidrogênio.
- d) As duas fitas que compõem a molécula de DNA são ligadas por pontes de hidrogênio entre suas bases nitrogenadas.
- e) Há complementaridade entre as bases nitrogenadas adenina e timina e entre guanina e uracila

2 – Por que os primers na replicação de DNA in vivo não podem ser de DNA?

- a) Porque são muito curtos e as DNA polimerases só sintetizam fragmentos grandes
- b) Porque devem ser feitos no sentido 3'-5' e as DNA polimerases não podem fazer isso
- c) Porque não há extremidade 3'-OH disponível para síntese de DNA
- d) Porque o heterohíbrido é mais fácil de ser retirado depois de completada a fita descontínua
- e) Porque só ocorrem na fita descontínua

3 – Na replicação do DNA fita dupla é imprescindível a formação de fragmentos de DNA recém replicados numa das fitas (chamados fragmentos de Okazaki) porque:

- a) a primase adiciona múltiplos primers numa das fitas;
- b) a formação de uma fita única dos dois lados seria instável na natureza;
- c) a DNA polimerase sempre faz uma fita contínua e outra descontínua na replicação de DNA;
- d) as fitas são antiparalelas e as DNA polimerases só sintetizam num sentido;
- e) a forquilha de replicação progride apenas num sentido.

4 – Cinco amostras com ácidos nucleicos foram analisadas quimicamente e apresentaram os seguintes resultados:

- I) 1ª. amostra: ribose
- II) 2ª. amostra: timina
- III) 3ª. amostra: dupla hélice
- IV) 4ª. amostra: uracila
- V) 5ª. amostra: 20% de guanina e 30% de citosina

Entre estas amostras, quais se referem a DNA?

- a) Apenas I e II.
- b) Apenas I e III.
- c) Apenas II e III.
- e) Apenas II e IV.
- e) Apenas II e V.

5 – O DNA e o RNA são constituídos de muitas unidades, os nucleotídeos. Cada nucleotídeo é constituído por um grupo fosfato, uma pentose e uma base nitrogenada. A diferença entre DNA e RNA está:

- a) na pentose e nas bases nitrogenadas.
- b) no fosfato e nas bases nitrogenadas.
- c) na pentose e no fosfato.
- d) na pentose, nas bases nitrogenadas e no fosfato.
- e) apenas nas bases nitrogenadas

6 – Numa molécula de ADN, a quantidade de...

- A) adenina mais timina é igual à de citosina mais guanina.
- B) citosina mais uracila é igual à de timina mais adenina.
- C) uracila mais adenina é igual à de citosina mais guanina.
- D) guanina mais timina é igual à de citosina mais uracila.
- E) adenina mais citosina é igual à de guanina mais timina.

7 – Enumere as palavras segundo as indicações certas:

- () Filamento leanding
- () Polimerase
- () Filamento lagging
- () Polimerase
- () Replicação eucariótica
- () Replicação procariótica
- () Pontas nos cromossomos
- () Telomerase
- () Telômero
- () Fragmentos de Okazaki
- () Endonuclease

- 1) Cadeias que cresce no mesmo sentido da replicação, tem um crescimento contínuo.
- 2) Enzima que produz a quebra no pareamento de bases fazendo assim com que as hélices se separem.
- 3) Curtos fragmentos de DNA produzidos por replicação descontínua eucariótica.
- 4) Cadeia que cresce no sentido oposto da forquilha de replicação, tem um crescimento descontínuo.
- 5) Enzimas fundamentais para a replicação e reparo do DNA
- 6) Possuem várias origens de replicação, pois tem um material genético muito extenso.

- 7) Possuem somente uma origem de replicação, pois possuem um material genético não tão extenso como os eucariontes
- 8) Replicação eucariótica
- 9) Enzima responsável pelo início da replicação do DNA.
- 10) Nome dado a ponta que se forma na replicação eucariótica.
- 11) Enzima responsável pelo crescimento do telômero, ou seja realiza o pareamento de bases nas pontas dos cromossomos.

8 – Assinale a alternativa que contém as palavras que completam a frase abaixo:

Existem cinco tipos principais de bases nitrogenadas: adenina, _____, citosina, _____ e uracila. As duas primeiras possuem um duplo anel de átomos de carbono e derivam de uma substância chamada _____, sendo, por isso, denominadas bases _____.

- a) Guanina, timina, purina, púricas.
- b) Timina, guanina, pirimidina, púricas.
- c) Timina, guanina, pirimidina, púricas.
- d) Timina, guanina, púricas, pirimídicas.
- e) Guanina, timina, purina, pirimidina.

9 – Griffith e Avery, McLeod e MacCarthy, com uma diferença de quase 20 anos, empregaram o mesmo organismo e avaliaram o mesmo fenômeno em busca da natureza química da informação genética. Assinala com A ou G o que foi empregado nos experimentos dos grupos de Avery e de Griffith, respectivamente.

- () DNase
- () camundongos
- () inativação por calor
- () placas de Petri
- () RNase

10 – A replicação do DNA fita dupla exige que as duas fitas sejam separadas, o que implica a necessidade de girar o DNA sobre si mesmo milhões de vezes durante o processo. Se o DNA for circular, a tensão gerada nele pelo avanço bidirecional da forquilha de replicação é enorme; além disso, no fim do processo as duas fitas duplas de DNA ficam presas uma a outra (catenadas). Que enzimas são responsáveis pelo relaxamento da tensão gerada na replicação e pela decatenação dos DNAs circulares?

- a) topoisomerases
- b) helicases
- c) girases
- d) endonucleases
- e) telomerases

11 – Os experimentos de Griffith apontaram para o DNA como molécula informacional. Eles foram baseados:

- a) na análise de colônias bacterianas transformadas;
- b) no estudo do curso da infecção de bactérias transformadas em camundongos;
- c) na avaliação da inativação de bacteriófagos pelas radiações UV e gama;
- d) no estudo da incorporação de radioisótopos nas fitas recém sintetizadas de DNA;
- e) na análise de imagens de difração de raio X obtidas de cristais de DNA.

12 - Sobre o DNA e sua replicação são feitas as seguintes afirmações, dê a soma das afirmações corretas.

- 01) A base molecular do processo é uma interação espontânea entre as bases, formando pares aleatórios.
- 02) A fidelidade da replicação exige que a nova fita mantenha a mesma seqüência de bases do filamento modelo.
- 04) A preservação da seqüência nucleotídica de um gene decorre da inviabilidade de mutações durante a replicação.

08) A ocorrência de várias forquilhas de replicação aumenta o tempo necessário para a duplicação da molécula.

16) A replicação semiconservativa produz moléculas-filha geneticamente idênticas à molécula-mãe original

Soma ()

13 - Defina “origem de replicação”. Porque cada molécula de DNA em cromossomos eucariotos contém múltiplas origens de replicação?

14 - Muitas origens de replicação foram caracterizadas por conter sequências ricas em A:T. Esses núcleos ricos em A:T têm algum significado funcional? Qual?

15 - A Replicação do DNA tem regras e mecanismos básicos que se aplicam a procariotos e eucariotos. Quais são eles?

16 - Esquematize uma forquilha de replicação e indique qual fita de DNA será usada como molde para a síntese contínua e para a síntese descontínua das fitas filhas.

Transcrição

Transcrição é o processo de formação de **moléculas de RNA** a partir de uma molécula **molde de DNA**. Diferentemente do processo de replicação do DNA, na transcrição apenas uma das moléculas de DNA participará do processo. Na realidade, apenas parte desta molécula, ou seja, apenas um segmento específico será transcrito, conhecido como **unidade transcricional**.

A molécula de RNA diferencia-se da molécula de DNA em alguns aspectos, são eles: a existência da base nitrogenada **uracila (U)** no lugar da base T do DNA; a pentose é a **ribose** que substitui a desoxirribose do DNA; apresenta-se geralmente em **fita simples** e é **menos estável** que a molécula do DNA.

Geralmente apenas um gene ou, no máximo alguns genes são transcritos em RNA ao mesmo tempo (transcrição de genes individuais ou incluir genes contíguos), sendo um processo altamente seletivo, ou seja, genes individuais só são transcritos quando necessários. Contudo, o tamanho de um gene pode variar muito de organismo para organismo, e até mesmo genes diferentes que se encontram dentro de um determinado organismo, podendo abranger desde dezenas de pares de bases (pb) até milhões delas.

Classes de RNA

Existem três classes principais de RNA, formadas a partir da transcrição do DNA, são elas: Existem três principais moléculas de RNA formadas a partir da molécula de DNA, com funções distintas: O **RNA mensageiro**, O **RNA transportador** e o **RNA ribossomal**. O RNA mensageiro (**mRNA**) é a molécula de RNA, formada por um filamento simples, responsável pela transmissão da informação genética conti-

da no DNA para os ribossomos, onde será traduzida em proteína. O RNA ribossomal (**rRNA**) é a molécula de RNA responsável pela síntese dos ribossomos, quando associado a proteínas ribossomais. E o RNA transportador (**tRNA**) é a molécula responsável pelo transporte de aminoácidos para os ribossomos para serem utilizados na síntese protéica. O tRNA é o menor RNA da célula e tem o formato de folha de trevo. Em uma das extremidades livres da sua molécula existe uma sequência ACC de bases nitrogenadas, onde ocorre associação com o aminoácido. Na região oposta do trevo existe uma trinca de bases conhecida como **anticódon**, que reconhece o códon do mRNA.

O processo de transcrição requer três componentes importantes

1. uma molécula de DNA que servirá de molde;
2. Os substratos necessários para construir uma nova molécula de RNA;
3. O aparato de transcrição, consistindo em proteínas necessárias para catalisar a síntese de RNA.

O molde para a síntese de RNA é a molécula de DNA fita dupla. O filamento de DNA que será transcrito é o filamento que está no sentido 3' para 5' (chamado **filamento molde**), o outro filamento não transcrito é chamado **filamento código** (sentido 5' para 3'). A molécula de RNA formada terá polaridade inversa à do filamento molde de DNA (sentido 5' para 3'), porém tem a mesma polaridade e sequência de bases que as do filamento código, a não ser pela substituição das bases **T** no DNA por **U** no RNA.

Dentro de uma unidade de transcrição existem três importantes regiões: um promotor, uma sequência codificante de RNA e um finalizador.

O **promotor** determina o local onde a RNA polimerase se encaixa no DNA para iniciar a transcrição gênica. O promotor é composto por sequências específicas de nucleotídeos que auxilia no reconhecimento e na ligação de proteínas do aparelho de transcrição. Nele ocorre a

indicação de qual das fitas do DNA será transcrita, a direção da transcrição e o primeiro nucleotídeo a ser transcrito em RNA (numerado como +1). Por outro lado, os nucleotídeos posicionados antes do sítio +1 do início da transcrição recebem número negativos (-). A segunda região importante é a **região codificante do DNA** que é a sequência de nucleotídeos que será transcrita em RNA e a terceira região importante é o **finalizador** que é a sequência de nucleotídeos que indica onde a transcrição será finalizada.

Sequências promotoras

Nos promotores bacterianos são encontradas sequências que variam muito de promotor para promotor e sequências curtas de nucleotídeos comuns aos promotores, conhecidas como sequências consenso, tais como: a **sequência consenso -10** ou **Pribnow Box** (5'-TATAAT-3') e a **sequência consenso -35** (TTGACA). Alguns promotores bacterianos possuem uma terceira sequência consenso, chamada de **elemento antecedente** (ricas em nucleotídeos A –T). Em eucariontes, a região promotora dos genes contém uma ou mais sequências conservadas. A mais próxima do sítio de início da transcrição é a **sequência TATA** (sequência consenso TATAAAA) situada entre 25 a 30 pb antecedentes ao ponto de início da transcrição. Uma segunda sequência conservada dentro do promotor é a **sequência CAAT** (GGCCAATCT), situada próximo a região -80 do sítio de início da transcrição. Ainda são conhecidas duas outras sequências conservadas em eucariontes, a **sequência rica em GC** (GGGCGG), e a **sequência de octâmeros** (ATTTGCAT).

RNA polimerase

A principal enzima responsável pela transcrição é a **RNA polimerase**. O RNA é sintetizado a partir de **trifosfatos de ribonucleotídeos (rNTP)** que são adicionados simultaneamente ao grupo 3'-OH da molécula de RNA crescente pela ação da RNA polimerase. A síntese do RNA diferentemente da síntese do DNA não precisa de primer para iniciar.

A ação da RNA polimerase é corroborada pela ação de várias outras proteínas acessórias que auxiliam no reconhecimento do gene correto a ser transcrito e no posicionamento correto da RNA polimerase na região promotora do gene.

Uma vez posicionada, a RNA polimerase separa as duas cadeias do DNA e apenas uma das moléculas participa na síntese do RNA. A transcrição ocorre de forma unidirecional.

Em bactérias, existe apenas uma única molécula de RNA polimerase que catalisa a síntese de todas as classes de RNA bacteriano: RNAm, RNAr e RNAt. Esta proteína é constituída de cinco subunidades: duas subunidades alfa (α_2), uma subunidade beta (β), uma subunidade beta primo (β') e uma subunidade ômega (ω). Esta última não é essencial para a transcrição, mas auxilia na estabilidade da enzima.

O fator sigma (σ) é um fator essencial no reconhecimento e ligação da RNA polimerase no sítio promotor bacteriano. Após a ligação deste fator ao cerne da RNA polimerase ocorre o início da transcrição na posição correta. Contudo, este fator não tem função no alongamento da transcrição. Assim, após a iniciação da transcrição, o fator σ é liberado e ocorre o alongamento da cadeia de RNA.

As polimerase eucarióticas são multiméricas com mais de uma dúzia de subunidades. A maioria das células eucariontes possuem três tipos de RNA polimerase, que serão responsáveis pela transcrição de grupos específicos de RNA: a **RNA polimerase I**, que transcreve rRNAs, exceto rRNA 5S; **RNA polimerase II**, transcreve pré-RNAm, snoRNA, alguns miRNA e alguns snRNAs; e a **RNA polimerase III**, que transcreve RNAt, rRNAr 5S, alguns snRNAs e alguns miRNAs. Além disso, dois outros tipos de RNA polimerases foram descritas em plantas, as **RNA polimerases IV e V**. A RNA polimerase IV pequenos RNAs de interferência (siRNA) no núcleo vegetal e possui papel na metilação DNA e na estrutura da cromatina e a RNA polimerase V, transcreve alguns siRNA e transcritos não codificadores (antisense) de genes alvo de siRNA.

Em eucariontes, o reconhecimento do promotor se dá através de **proteínas acessórias** que se ligam ao promotor, auxiliando no reconhe-

cimento do promotor pela RNA polimerase. Estas proteínas acessórias são chamadas de **fatores de transcrição** que formam o **aparato basal da transcrição**. Outra classe de proteínas acessórias são chamadas de **proteínas ativadoras transcricionais**, que ao se ligarem em sequências específicas de DNA, resultam em níveis aumentados de transcrição.

Etapas da transcrição

Iniciação – é a etapa referente a montagem do aparato da transcrição no promotor do gene e o início da síntese de RNA. Nesta etapa ocorre reconhecimento do promotor, formação da bolha de transcrição e ligação do primeiro nucleotídeo a molécula de RNA em formação;

Alongamento – etapa seguinte ao início da transcrição, quando ocorre adição a partir do segundo nucleotídeo a cadeia em formação com deslicoidação do DNA. Nesta etapa a RNA polimerase sofre uma mudança na conformação e não é mais capaz de se ligar a sequências consenso do promotor. Em bactérias ocorre liberação da subunidade sigma (σ) após a iniciação;

Término – finalização do processo da transcrição, com a separação da molécula de RNA recém sintetizada do DNA molde. Em bactérias, existem dois tipos principais de finalizadores. Os **finalizadores dependentes de ρ** , são capazes de causar o término da transcrição apenas na presença de uma proteína auxiliar chamada de **fator ρ** . Os **finalizadores independentes de ρ** , capazes de causar o fim da transcrição na ausência de ρ .

Iniciação da transcrição

Em procariontes, como mencionado anteriormente a subunidade sigma da RNA polimerase é fundamental para o reconhecimento e ligação da RNA polimerase no sítio promotor. Inicialmente, a subunidade sigma reconhece e se liga a sequência consenso -35. A sequência -10 auxilia o

desenrolamento localizado no DNA para ocorrer a o processo transcripcional. Em eucariontes, é essencial a atuação de vários fatores transcripcionais basais na região promotora do gene para iniciar a transcrição. Além destes, outras sequências reguladoras denominadas de **acentuadoras** e **silenciadoras** modulam a iniciação da transcrição.

Existem vários fatores de transcrição que atuam na região promotora de genes eucariontes, são eles: **TFIIA**, **TFIIB**, **TFIID**, **TFIIE**, **TFIIF**, **TFIIH** e **TFIIJ**. O TFIID reconhece a região consenso TATA, através da sua proteína de ligação ao TATA (TBP) e de várias proteínas associadas à TBP. Em seguida, TFIIA uni-se ao complexo, seguida por TFIIB. A TFIIF associa-se a RNA polimerase II e em seguida unem-se ao complexo TFIID-TFIIA-TFIIB. A TFIIF contém uma subunidade que catalisa o desenrolamento do DNA. Posteriormente, a TFIIE uni-se ao complexo de iniciação, ligando-se ao DNA na região 3' em relação ao início da transcrição. Por último, dois outros fatores, TFIIH e TFIIJ, unem-se ao complexo. O TFIIH possui atividade de helicase e segue com a RNA polimerase II durante o alongamento, desenrolando os filamentos na região da transcrição (a **bolha de transcrição**).

Alongamento da Transcrição

O alongamento de cadeias de RNA em procariontes ocorre dentro da bolha de transcrição (segmento desenrolado de DNA) catalisada pelo cerne da RNA polimerase, logo após a liberação da subunidade σ . A RNA polimerase segue desenrolando a dupla fita de DNA após o sítio de polimerização e reenrola os filamentos complementares de DNA atrás do sítio de polimerização durante o avanço no processo de transcrição. Em *Escherichia coli* (*E. coli*) aproximadamente 18 pares de nucleotídeos fazem parte de uma bolha de transcrição. A ligação do DNA e da cadeia de RNA em crescimento à RNA polimerase promove estabilidade ao complexo de transcrição. Em eucariontes, o alongamento da transcrição se dá após a formação do complexo inicial da transcrição, quando a RNA polimerase se situa na região promotora e coloca o primeiro nucleotídeo na fita de RNA nascente. Os fatores de transcrição auxiliam no desenrolamento das fitas de

DNA e a RNA polimerase segue adicionando novos nucleotídeos por complementariedade de bases.

Término da Cadeia de RNA

Em procariontes, o término da síntese de moléculas de RNA ocorre quando a RNA polimerase se depara com um **sítio de término**. Neste momento, o complexo de iniciação se dissocia, liberando moléculas de RNA nascente. Nestas células, existem dois tipos de sítios término, um dependente da proteína ρ e um independente da proteína ρ . Os sítios independentes da proteína ρ contém uma região rica em GC seguida por seis ou mais pares de bases AT, com a presença de A no filamento molde. Uma questão interessante a ser colocada é a presença de sequências invertidas na região rica em GC, pois estas quando transcritas produzem sequências de RNA unifilamentares que podem formar bases e estruturas em grampo. Estas estruturas formadas retardam o movimento das moléculas de RNA polimerase promovendo o término da transcrição. De forma semelhante, o mecanismo de término nas células dependentes de ρ ocorre a formação de estruturas em forma de grampo e a terminalização da transcrição.

Processamento do RNA

Durante a produção do pré-mRNA, o mesmo sofrerá um conjunto de modificações conhecidas como processamento do RNA, deixando-o mais protegido para ser encaminhado ao citoplasma, além de sofre modificações na sequência do RNA recém formado (edição e splicing). Abaixo as quatro principais etapas do processamento:

Capeamento do RNA mensageiro

Com o objetivo de proteger o RNAm contra exonucleases presentes no citoplasma a primeira etapa é o adição de um revestimento (CAP) ao resíduo terminal 5' do RNA. Outra função do CAP é interagir com fatores envolvidos na iniciação da transcrição.

O CAP consiste em uma molécula de 7-metilguanossina (7-MG) unida por uma ligação 5'-trifosfato e sua adição normalmente ocorre quando a cadeia está com cerca de 30 nucleotídeos de tamanho.

Poliadenilação do RNA mensageiro

Para permitir o aumento de tempo de vida do RNA recém-formada no citoplasma a enzima **poli(A)-polimerase** adiciona cerca 200 adeninas na extremidade 3' do RNAm em formação. Além de estabilizar o RNAm a cauda poli A também desempenha um papel no transporte do núcleo para o citoplasma.

Edição do RNA

Outra alteração pós-transcricional é a edição do RNA (RNA editing, no inglês). O processo de edição consiste em dois modos de modificação, mudando as estruturas das bases ou adicionando ou removendo monofosfatos de uridina. As mudanças das bases normalmente se dão pela conversão de citosinas para uracilas através de uma proteína de ligação ao RNA que remove grupamento amino das citosinas. Enquanto a inserção ou deleção de uracilas (U), que ocorre principalmente em protozoários, compreende a participação de um RNA guia que serve de molde e também cede U a fita em formação. Essas alterações provocam, muitas vezes, a alteração da fase de leitura do RNA, de forma que apenas os mRNA que passarem por esse editing serão lidos corretamente.

Splicing

Ao processamento do pré-mRNA em que sua sequência é modificada, seja pela remoção ou inserção de segmentos de RNA, denominamos de “**splicing**”. O pré-mRNA é formado por sequências não codificantes (íntrons) e codificantes (éxons), os íntrons necessitam ser removidos durante o processamento do RNA, já que não apresentam informações que serão traduzidas

em proteínas. A remoção dos íntrons pode ocorrer por maneiras distintas, podendo acontecer de forma autocatalítica, na qual o próprio RNA remove os íntrons ou com o auxílio de um conjunto de proteína, que constituem o spliceossomo.

O processo de splicing é responsável pela possibilidade de um pré-RNA poder gerar diversas proteínas diferentes, destaca-se as observações em várias espécies a grande quantidade de proteínas em relação ao número de genes.

Tradução

A tradução é um processo de formação de moléculas de proteínas a partir de sequências de nucleotídeos existentes em moléculas de **mRNA**, seguindo as especificações do **código genético**. A maquinaria da síntese proteica envolve a participação de várias macromoléculas: RNAm, sRNAr, RNAt, polipeptídeos, enzimas ativadoras de aminoácidos e proteínas solúveis que participam da iniciação, alongamento e finalização da cadeia polipeptídica.

Durante a síntese proteica, que ocorre nos ribossomos há participação da molécula de mRNA transcrita a partir do DNA; 3 a 5 moléculas de rRNA (formação dos ribossomos); e 40 a 60 moléculas de tRNA (carreadores de aminoácidos). A ordem desta sequência de bases do mRNA especifica a ordem exata da sequência de aminoácidos da proteína formada. Cada aminoácido é transportado para os ribossomos por uma molécula de tRNA específica, que possuem uma trinca de bases complementar ao códon do RNAm, chamada de **anticódon**. As moléculas de tRNA contém uma sequência CCA na ponta 3', e o grupo carboxila (COO) do aminoácido é ligado ao nucleotídeo adenina na ponta do tRNA. As enzimas **aminoacil-tRNA sintetases** determinam o reconhecimento do tRNA pelo aminoácido específico. Existe uma enzima aminoacil-tRNA sintetase para cada aminoácido que utiliza ATP como fonte de energia.

A constituição dos ribossomos é de aproximadamente 50% de rRNA e 50% de proteínas. Em procariontes, uma molécula de ribossomo possui 70S (Svedberg) e é composta por duas subunidades uma maior de 50S e uma menor de 30S. A subunidade maior é composta por moléculas de rRNA 5S e 23S associada a 31 proteínas ribossômicas e a subunidade menor é composta por moléculas de rRNA 16S associada a 21 proteínas ribossômicas. Em eucariontes, a molécula de ribossomo possui 80S, composto por duas subunidades, uma maior de 60S e uma menor de 40S. A subunidade maior contém rRNAs 5S, 5,8S e 28S e 49 proteínas ribossômicas e a subunidade menor é composta por 33 proteínas ribossômicas e moléculas de rRNA 18S. Cada ribossomo contém 3 sítios de ligação a molécula de tRNA: o **sítio A** (ou aminoacil) no qual o primeiro aminoácido é adicionado pelo aminoacil-tRNA trazido. O **sítio P** (ou peptidil) recebe o aminoacil-tRNA ligado ao polipeptídeo em crescimento. E o **sítio E** (ou de saída) que liga-se ao tRNA que está saindo sem carga elétrica. Os aminoácidos se ligam-se ao tRNA através da ativação pela enzima acil-tRNA sintetase. Existe uma acil-tRNA sintetase para cada aminoácido.

Existem na natureza apenas 20 tipos diferentes de aminoácidos. O **código genético** é constituído por 64 **códons**. Cada códon é composto por uma trinca de bases presentes no mRNA. Como explicar então a existência de apenas 20 aminoácidos na natureza se cada códon especifica um aminoácido?

Na realidade, o código genético possui algumas características:

1. O código genético é triplo, cada aminoácido é especificado por uma sequência de três nucleotídeos;
2. Existem casos em que um mesmo aminoácido é especificado por até seis códons diferentes. Desta forma, ocorre uma **oscilação** no código genético, sendo este conhecido como **redundante** ou **degenerado**. Por exemplo, a Leucina é codificada por seis códons diferentes (UUA, UUG, CUU, CUC, CUA e CUG), destes quatro iniciam com CU e dois com UU.

3. O código genético é que ele determina o início da síntese proteica, geralmente determinado por uma trinca de bases, chamada de **códon de iniciação “AUG”** que especifica o aminoácido **metionina**, salientando-se que em raras ocasiões os códons **GUG** e **UUG** são também utilizados;
4. A partir de um destes códons acima descritos, a sequência de nucleotídeos é traduzida de forma contínua por grupos de três nucleotídeos seguindo a **matriz de leitura do mRNA**, ou seja, o código genético é geralmente **não superposto**, sendo que 03 códons (**UAA, UAG e UGA**) não especificam nenhum aminoácido, os **códons de terminação** da síntese da cadeia polipeptídica. Porém, alguns genes superpostos são encontrados em vírus, mas os códons que fazem parte de um mesmo gene não se superpõem;
5. Além disso, o código genético é **quase universal**, existem algumas exceções. Por exemplo, na mitocôndria de humanos o códon UGA (especifica triptofano ao invés de um códon de terminação), o códon AUA (especifica metionina ao invés de isoleucina), AGA e AGG (especificam códons de terminação ao invés de arginina). No DNA bacteriano, o códon UGA especifica triptofano ao invés de códon de terminação e em tripanossomos o códon UGA especifica triptofano ao invés de códon de terminação em humanos.

Etapas da Síntese Protéica

Início

Em procariontes, como *Escherichia coli* (*E. coli*), o início da síntese proteica, ocorre através da combinação de várias moléculas como: tRNA de metionina (**tRNA-met**), proteínas de iniciação da tradução **IF-1, IF-2 e IF-3**, a **porção menor dos ribossomos** (30S) e uma molécula de trifosfato de guanosina (**GTP**) que juntas deslizam sobre o mRNA mensageiro, até encontrar o primeiro códon a ser traduzido, o códon **AUG**.

Primeiramente o mRNA liga-se a subunidade menor dos ribossomos. Uma vez que o fator de iniciação IF3 liga-se a subunidade menor e impede que a subunidade maior se ligue durante a iniciação. Em seguida, o tRNA-met associado ao fator IF-2 e ao GTP atingem o mRNA ligado a subunidade menor dos ribossomos e deslizam até encontrar o códon AUG. Esta etapa é conhecida como **complexo de iniciação 30S**.

Posteriormente, a subunidade maior dos ribossomos (50S) se liga a subunidade menor (30S) e forma o ribossomo completo 70S. Quando a subunidade maior se junta ao complexo da iniciação, este passa a ser conhecido como **complexo de iniciação 70S**. Como existem vários códons AUG numa sequência de mRNA formada, como é determinado o códon exato do início da tradução? Existe uma sequência consenso em procariontes que determina qual o códon AUG de início da tradução, a **sequência Shine-Dalgarno** (AGGAGG) que ocorre a aproximadamente sete nucleotídeos upstream ao códon de iniciação AUG.

Em eucariontes, o processo de iniciação é semelhante, porém existem algumas modificações. Não existe a sequência Shine-Dalgarno no mRNA de eucariontes. A subunidade menor dos ribossomos com auxílio de fatores de iniciação reconhecem a estrutura cap na ponta 5' do mRNA e aí se liga, a subunidade menor então se move ao longo do mRNA até atingir o primeiro códon AUG. Porém, para auxiliar no encontro do códon correto existe a presença de uma sequência consenso chamada de sequência Kozak que contém o códon de início: 5'-ACCAUGG-3'. É importante observar que em eucariontes existe um maior número de fatores de iniciação que atuam na separação das subunidades ribossômicas, reconhecimento do cap 5' no mRNA, possuem atividades de RNA helicase e outros participam auxiliando o transporte do tRNA iniciador e metionina ao complexo de iniciação.

Alongamento

Nos ribossomos existem três sítios, o **peptidil** ou **sítio P** (polimerização da cadeia), o **aminoacil** ou **sítio A** (adição de aminoácidos) e

a **saída** ou **sítio E**. O tRNA-met fica ligado ao sítio P do ribossomo e o sítio A fica desocupado.

A partir de então, inicia-se o processo de alongamento da cadeia de aminoácidos que ocorre em três etapas. Inicialmente o próximo tRNA carreando o segundo aminoácido é trazido conforme especificado pela sequência do códon presente no mRNA e este é ligado ao Sítio A. Esta ligação é dependente do **fator de alongamento Tu** (EF-Tu) ligado ao GTP. Em seguida, ocorre clivagem de GTP em GDP, e o complexo EF-Tu-GDP é liberado. O **fator Ts** de alongamento (EF-Ts) por sua vez promove o regeneramento do EF-Tu-GDP em EF-Tu-GTP, este processo ocorre de forma semelhante em eucariontes de forma que o tRNA é carregado até o sítio A.

Na segunda etapa do processo de alongamento ocorre uma ligação peptídica entre os aminoácidos adjacentes, ligados aos sítios P e A, catalisado pela enzima **peptidil transferase**. Agora o tRNA que antes ocupava o sítio P passa para o sítio E, e é liberado para o citoplasma, podendo ser recarregado com outro aminoácido. Na terceira etapa, ocorre o processo conhecido como **translocação**, no qual os ribossomos deslocam-se sobre o mRNA e os dois aminoácidos unidos passam a ocupar o sítio P, deixando o sítio A vazio disponível para entrada de um novo aminoácido, processo catalisado pela enzima **translocase** e requer o **fator G do alongamento (EF-G)** e a hidrólise de GTP em GDP. Então, outro tRNA, com um terceiro aminoácido que seja reconhecido pelo terceiro códon do mRNA, entra no sítio A e ocorre a formação de outra ligação peptídica entre o segundo e o terceiro aminoácidos. O tRNA do segundo aminoácido é liberado e o ribossomo desloca-se até o próximo códon. A cadeia formada por três aminoácidos passa a ocupar o sítio P, deixando novamente o sítio A vazio.

Término

Este processo de alongamento (tRNA carregado com seu aminoácido ocupam o sítio A, ocorre a formação da ligação peptídica entre os aminoácidos nos sítios A e P, e os ribossomos deslocam-se para o

próximo códon) é repetido diversas vezes até que na molécula de mRNA seja encontrado um dos **códons de término** da síntese protéica, **UAA, UAG, ou UGA**. Neste momento, nenhum tRNA entra no sítio A do ribossomo e proteínas chamadas de **fatores de liberação** ligam-se ao ribossomo. Existem três fatores de liberação em *E. coli*: RF₁, RF₂ e RF₃. O RF₁ liga-se aos códons de término UAA e UAG, e RF₂ a UGA e UAA. O RF₃ forma um complexo com GTP e liga-se ao ribossomo. Em seguida, estes fatores promovem clivagem do tRNA no sítio P havendo clivagem do GTP em GDP. Fatores adicionais auxiliam na liberação do tRNA do sítio P, liberação do mRNA do ribossomo e a dissociação do ribossomo.

Em eucariontes, existem dois fatores de liberação: **eRF₁**, responsável pelo reconhecimento de todos os códons de término, e **eRF₂** que liga GTP e estimula a liberação do polipeptídeo do ribossomo.

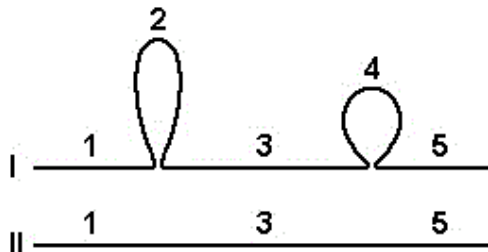
EXERCÍCIOS

- 1 - Durante muito tempo, os cientistas acreditaram que variações anatômicas entre os animais fossem consequência de diferenças significativas entre seus genomas. Porém, os projetos de sequenciamento de genoma revelaram o contrário. Hoje, sabe-se que 99% do genoma de um camundongo é igual ao do homem, apesar das notáveis diferenças entre eles. Sabe-se também que os genes ocupam apenas cerca de 1,5% do DNA e que menos de 10% dos genes codificam proteínas que atuam na construção e na definição das formas do corpo. O restante, possivelmente, constitui DNA não codificante. Como explicar, então, as diferenças fenotípicas entre as diversas espécies animais?

A resposta pode estar na região não-codificante do DNA. S. B. Carroll et al. O jogo da evolução. In: Scientific American Brasil, jun./2008 (com adaptações).

- a) região não-codificante do DNA pode ser responsável pelas diferenças marcantes no fenótipo porque contém A as seqüências de DNA que codificam proteínas responsáveis pela definição das formas do corpo.
 - b) uma enzima que sintetiza proteínas a partir da seqüência de aminoácidos que formam o gene.
 - c) centenas de aminoácidos que compõem a maioria de nossas proteínas.
 - d) informações que, apesar de não serem traduzidas em seqüências de proteínas, interferem no fenótipo.
 - e) os genes associados à formação de estruturas similares às de outras espécies.
- 2 - UFRJ - Suponha um gene de um eucarioto responsável pela síntese de uma proteína. Nesse gene existem íntrons, ou seja, regiões do ADN cujas informações não estão presentes na proteína em questão. As regiões do ARN transcrito correspondentes aos íntrons são eliminadas após o processo de transcrição. A figura a seguir representa o resultado de

uma experiência de hibridação do ARN mensageiro com a cadeia de ADN que lhe deu origem.



A figura mostra cinco regiões, identificadas por números de 1 a 5. Quais dessas regiões correspondem aos íntrons? Justifique sua resposta.

- 3 - (PUC - SP-2007) A mesma molécula — o RNA — que faturou o Nobel de Medicina ou Fisiologia na segunda-feira foi a protagonista do prêmio de Química entregue ontem. O americano Roger Kornberg, da Universidade Stanford, foi laureado por registrar em imagens o momento em que a informação genética contida no DNA no núcleo da célula é traduzida para ser enviada para fora pelo RNA — o astro da semana. Esse mecanismo de transcrição, através do qual o RNA carrega consigo as instruções para a produção de proteínas (e por isso ele ganha o nome de RNA mensageiro), já era conhecido pelos cientistas desde a década de 50.

(Girardi, G. Estudo de RNA rende o segundo Nobel — O Estado de S. Paulo, 5 out. 2006).

A partir da leitura do trecho acima e de seu conhecimento de biologia molecular, assinale a alternativa incorreta.

- a) A produção de RNA mensageiro se dá por controle do material genético.
- b) No núcleo da célula ocorre transcrição do código da molécula de DNA para a de RNA.
- c) O RNA mensageiro leva do núcleo para o citoplasma instruções transcritas a ele pelo DNA.

- d) No citoplasma, o RNA mensageiro determina a sequência de aminoácidos apresentada por uma proteína.
- e) Cada molécula de RNA mensageiro é uma longa sequência de nucleotídeos idêntica ao DNA.

4 - O que são sequências intercalares ou íntrons?

5 - O que significa recomposição (splicing) do RNAm?

6 - Conceitue:

- a. Codon
- b. Anticodon
- c. Aminoacil-tRNA sintetase
- d. Peptidil transferase
- e. Translocase

7 - Quais as características do código genético?

8 - Como se dá o início do processo de tradução

9 - Como se dá o alongamento da tradução?

10 - Como se dá o término da tradução?

11 - Imagine uma molécula de DNA com a seguinte composição de bases:

5'-ATGGGAGCGGATATGCCGGGCAGATAG-3'

- a. Qual a sequência complementar desta molécula?
- b. Qual a sequência de mRNA formada?
- c. Qual a sequência da proteína formada?

Ao imaginarmos o DNA pensamos muitas vezes em uma molécula estável e de replicação extremamente eficiente. No entanto, um olhar mais atento nos mostrará que, por vezes, algumas sequências de nucleotídeos desta incrível molécula da vida podem ser alteradas de forma natural ou não, processo que chamamos de mutação gênica. No presente capítulo trataremos da importância das mutações, suas consequências dependendo do local onde ocorrem e dos mecanismos de reparo que existem para consertar esses erros na molécula de DNA.

Mutações Gênicas: Definição e Importância

Mutações gênicas são modificações nos nucleotídeos de DNA (A, T, C e G) de um organismo. É o processo pelo qual os genes mudam de uma forma alélica para outra, portanto, as mutações são consideradas fonte de variabilidade genética. Embora a maioria das mudanças no DNA leve a efeitos ruins, a mutação gênica é vital para a **evolução**. Caso não ocorresse mutação, o material genético primordial ainda estaria igual e, possivelmente, ainda seríamos bactérias primitivas. A mutação fornece novas combinações genéticas, sendo a matéria prima para a evolução. É sobre a variabilidade gerada pelas mutações e pela recombinação que opera a seleção natural, permitindo que as populações evoluam e se adaptem aos mais diversos tipos de ambientes. Embora as mutações sejam muito importantes para a adaptação e evolução das populações e espécies, devemos ter em mente que estas não ocorrem para benefício de um organismo em uma determinada situação. As mutações simplesmente ocorrem e são filtradas pela seleção natural, de modo que permanecem apenas as adaptativas.

Como Surgem as Mutações?

Dependendo da sua origem, as mutações gênicas podem ser

classificadas como **espontâneas** ou **induzidas**. Mutações espontâneas são aquelas que ocorrem naturalmente, sem uma causa aparente. As mutações induzidas são aquelas que aparecem em decorrência da utilização de agentes mutagênicos.

Entre as mutações espontâneas podemos citar a **depurinação** e a desaminação. No primeiro caso uma base púrica (A ou G) de um nucleotídeo é perdida, gerando um sítio apurínico (Figura 1). Assim, durante a replicação do DNA, esse sítio não pode atuar como molde na formação da fita complementar. Como consequência, um nucleotídeo qualquer é incorporado como complementar ao sítio apurínico, geralmente ocorrendo a incorporação de uma adenina. A desaminação consiste na perda de um grupo amino (NH_2) de uma base nitrogenada. Essa modificação química altera o padrão de pareamento, por exemplo, a desaminação da citosina faz com que ela se comporte como uma uracila e forme par com a adenina durante a replicação.

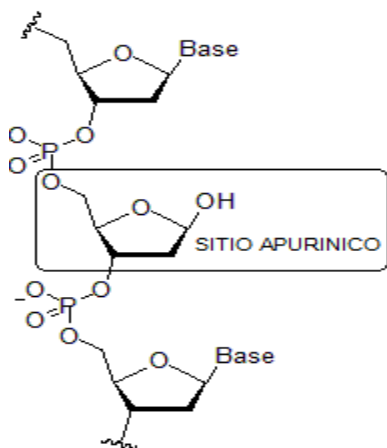


Figura 1 – Representação de um fragmento de fita simples de DNA onde está destacado um sítio apurínico, o qual não apresenta a base nitrogenada no nucleotídeo.

Uma mutação pode ser induzida por **análogos de bases**. Estas são substâncias que tem uma estrutura química similar a uma das bases nitrogenadas do DNA. Devido a tal similaridade, a DNA polimerase não consegue distinguir entre a base correta do DNA e o análogo, podendo incorporar erroneamente este último durante a replicação

do DNA. Um exemplo de análogo de bases é o 5-bromouracil (5BU), um análogo da timina, que pode ser incorporado em seu lugar durante a replicação. O análogo normalmente pareia com a adenina, mas às vezes pode parear com a guanina levando a erros nas replicações que seguem a sua incorporação (Figura 2).

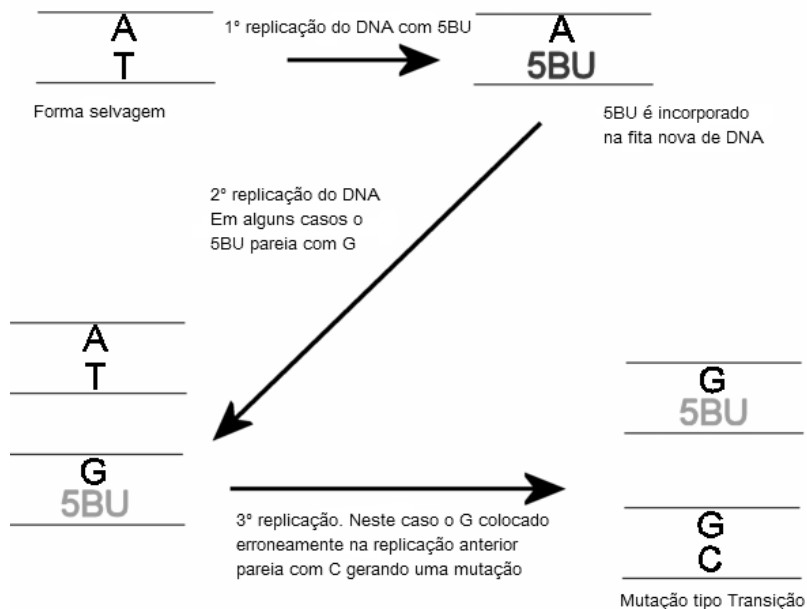


Figura 2 – Replicação do DNA com a presença do análogo de bases 5-bromouracil (5BU). O 5BU é incorporado no lugar da timina e nas replicações seguintes ele pode parear com guanina. Esta guanina pareará na rodada seguinte de replicação com citosina.

As mutações também podem ser **induzidas** pelos chamados **agentes alquilantes**. Estas substâncias doam grupos alquila metil (CH₃) e etil (CH₃-CH₂) para as bases nitrogenadas, modificando seus padrões naturais de pareamento durante a replicação do DNA. Um exemplo de substância alquilante é o etilmetilsulfonato (EMS), o qual doa um grupo etil para a guanina, de modo que esta forma par com timina. O

EMS também adiciona um grupamento etil na timina, provocando o seu pareamento com a guanina.

A desaminação pode ocorrer de forma espontânea, como dito anteriormente, ou ser induzida. Algumas substâncias produzem desaminação, um exemplo é o ácido nitroso que desamina a citosina convertendo-a em uracila. Durante a replicação esta uracila pareará com a adenina. O ácido nitroso também desamina a guanina, produzindo um nucleotídeo com a base xantina, o qual pode parear com a timina.

Outra substância que **induz** mutações é a **Hidroxilamina**, responsável por adicionar grupos hidroxila às citosinas. Esta alteração química produz uma estrutura rara da citosina, de modo que durante a replicação esta pareia com a adenina.

Outras substâncias que ocasionam mutações são os **agentes intercalantes**, os quais se intercalam dentro da dupla fita de DNA, causando inserções e deleções. Exemplos de substâncias intercalantes são a proflavina, a acridina laranja, a dioxina e o brometo de etídio (Figura 3).

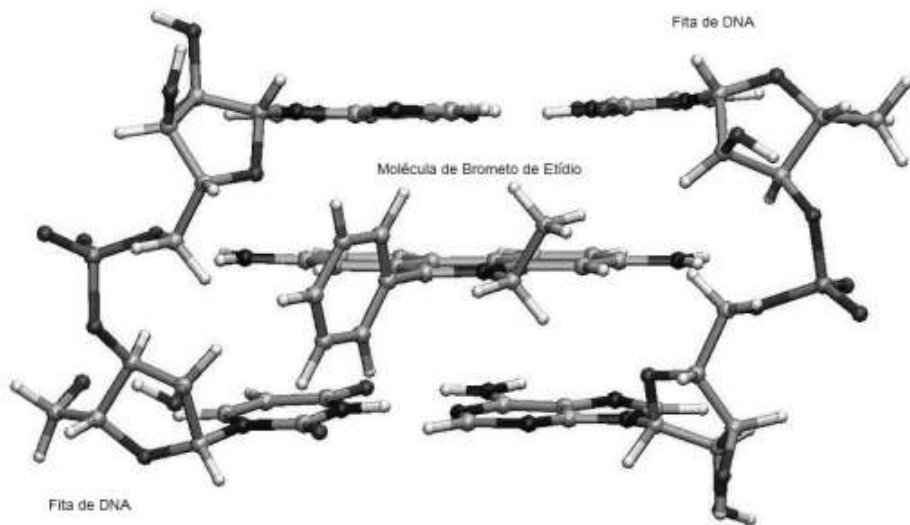


Figura 3 – Dupla fita de DNA com uma molécula de Brometo de Etídio intercalada.

As mutações também podem ser geradas por **radiações**, exemplos são os raios X, que podem quebrar o DNA em fita simples ou dupla e a luz ultravioleta, que pode promover a formação de dímeros de pirimidinas (pareamento de timina-timina, citosina-citosina ou timina-citosina). Esses dímeros distorcem a dupla fita de DNA e bloqueiam a replicação até serem consertados pelos mecanismos de reparo.

Onde Ocorrem as Mutações?

Nos organismos multicelulares podemos encontrar dois grandes tipos de células, as somáticas e as gaméticas (germinativas). As primeiras apresentam a mitose como mecanismo de divisão celular, já as células germinativas se dividem, principalmente, por meiose. Desta forma, dependendo do tipo celular onde ocorrem, podemos classificar as mutações em **somáticas** e **gaméticas**. Assim, as mutações somáticas são as que ocorrem nas células somáticas e se espalham por mitose em um organismo. Este tipo de mutação é importante porque pode desencadear o câncer. As mutações gaméticas surgem nas células que originam gametas e podem ser transmitidas, podendo se expressar na linhagem somática da próxima geração. Desta forma, as mutações em células germinativas são muito importantes para a evolução.

Como se Classificam as Mutações?

Em relação a sua natureza molecular podemos classificar as mutações em **substituições**, **inserções** e **deleções**. As substituições consistem na troca de um nucleotídeo por outro. Podem ser de dois tipos: **Transições** ou **Transversões** (Figura 4). Nas transições uma purina é trocada por outra purina, ou uma pirimidina por outra pirimidina. Nas transversões uma purina é trocada por uma pirimidina ou vice-versa.

As **inserções** e **deleções** consistem na adição ou deleção de um ou alguns nucleotídeos. O principal problema desses tipos de mudanças é que afetam a matriz de leitura. Os nucleotídeos do RNA mensageiro são lidos de três em três durante a tradução. Quando adicionamos ou deletamos nucleotídeos a matriz de leitura muda do ponto da adição

ou deleção até o códon de parada. Assim, este tipo de mutação poderá mudar a sequência de aminoácidos desde o ponto onde ocorre a mutação até o códon de parada da tradução. Caso a inserção ou deleção for de três, ou múltiplos de três nucleotídeos, a mudança será menor, podendo afetar somente os códons que perderam ou ganharam nucleotídeos, mas não se estenderá até o códon de parada da tradução.

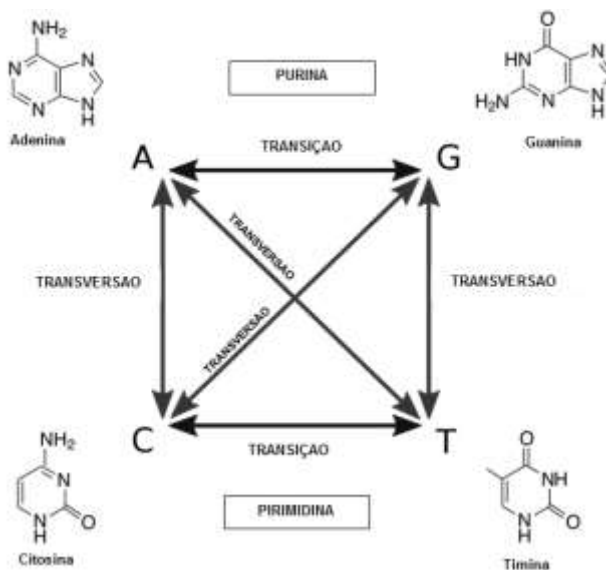


Figura 4 – No diagrama são mostradas as transições (A para G e C para T) e as transversões (A para C e vice-versa, A para G e vice-versa, C para A e vice-versa, e C para G e vice-versa) das bases púricas (A e G) e pirimidínicas (T e C).

As mutações ocorrem ao nível molecular e nem sempre apresentam efeitos fenotípicos. Quando não ocorre mudança no fenótipo, a mutação causa apenas uma alteração no nucleotídeo e não gera uma mudança no aminoácido da proteína. Isso se deve ao fato de que vários aminoácidos são codificados por mais de um códon (código genético degenerado). As mutações que mudam os nucleotídeos e não mudam o aminoácido são chamadas de **silenciosas** (Tabela 1). A

seguir classificaremos as mutações de acordo com suas consequências sobre o fenótipo.

Tabela 1 – Sequência de DNA para o tipo selvagem e para as mutações gênicas silenciosas, não silenciosas e de parada, bem como seus respectivos produtos de RNA mensageiro e o aminoácido codificado.

DNA	Tipo selvagem	Mutação gênica		
		Silenciosa	Não Silenciosa	De parada
	TTC	TTT	TCC	ATC
RNA mensageiro	AAG	AAA	AGG	UAG
Aminoácido	Lisina	Lisina	Arginina	Códon de Parada

O **efeito fenotípico** da mutação é observado na comparação de um indivíduo mutante com outro indivíduo sem a mutação, chamado de selvagem (Figura 5). Quando observamos que o fenótipo mutante é diferente do selvagem a mutação é chamada de **direta**. Às vezes o mutante muda novamente e restaura o fenótipo selvagem. Neste caso a nova mutação recupera o nucleotídeo original e restaura o mesmo aminoácido. Há também as **mutações supressoras**, neste caso a mudança não reverte o estado molecular selvagem, mas esconde ou suprime o efeito fenotípico da mutação direta. A mutação supressora não anula o que aconteceu na primeira mutação, mas, devido a uma segunda mutação, os efeitos da primeira são anulados.



Figura 5 – Drosophila melanogaster. A esquerda uma mosca com fenótipo mutante para a cor de olhos e a direita o fenótipo selvagem.

As mutações de substituição também podem ter um efeito fenotípico se causarem mudanças no aminoácido, sendo chamadas de **mutações não silenciosas** (Tabela 1). Às vezes o novo aminoácido não afeta a função da proteína, nesse caso a substituição não silenciosa é considerada **neutra**. Outras vezes a mutação não silenciosa leva a perda da função da proteína, nesse caso a mutação é chamada de **perda de função**. Há também mutações não silenciosas onde é gerada uma nova função para um gene, são as **mutações de ganho de função**.

A mudança de nucleotídeo também pode originar um códon de parada antes do observado na forma selvagem, nesse caso essa substituição é chamada de **mutação de parada** (Figura 5).

Outras mutações com efeito fenotípico são as **condicionais**, nas quais o fenótipo mutante aparece em determinadas condições, por exemplo, a temperaturas acima de 28°C ocorre o fenótipo mutante, mas abaixo dessa temperatura se expressa o fenótipo selvagem.

Finalmente, temos as **mutações letais**, onde o indivíduo não nasce devido à presença de uma mutação.

Mecanismos de Reparo

Nosso DNA está constantemente sofrendo mudanças, tanto de forma espontânea como por agentes físicos, como as radiações, ou substâncias químicas. Mesmo assim, esta molécula é muito estável, já que conta com sistemas que reparam a grande maioria das mutações. Existe um grande número de sistemas de reparo, mas a maioria deles requer que o DNA seja de fita dupla. Assim, uma das fitas será utilizada como molde para fazer o reparo. Outra característica importante é que o mesmo erro pode ser consertado por várias vias de mecanismos de reparo, mostrando assim sua eficiência. Poucas são as mutações que escapam dos sistemas de reparo. Existem vários mecanismos que reparam danos no DNA, a seguir descreveremos alguns dos principais.

Reparo de Pareamento Errado

A replicação do DNA é um mecanismo quase perfeito, porém em baixa frequência acontecem erros durante este processo. Quando existem pareamentos de bases diferentes de Adenina-Timina e Guanina-Citosina ocorre uma deformação da dupla fita de DNA. Nesta situação, um conjunto de enzimas detecta essas mudanças estruturais na molécula de DNA. Após o reconhecimento do erro, as enzimas eliminam o trecho distorcido e preenchem o espaço com novos nucleotídeos, usando o filamento de DNA como molde. Porém, qual das duas fitas de DNA deve ser utilizada como molde, ou, em outras palavras, como saber qual a fita de DNA contém a base mal incorporada? Para tal, esse sistema de reparo verifica qual das fitas apresenta bases metiladas. Na fita mais recentemente sintetizada, a que contém o erro (mutação), a metilação ainda não ocorreu. Portanto, o reconhecimento da fita metilada garante o reparo correto da base erroneamente incorporada.

Reparo Direto

Neste sistema de reparo os nucleotídeos alterados são corrigidos para sua estrutura original. Por exemplo, a luz UV gera dímeros de pirimidinas que impedem a continuidade da replicação. Em *E. coli* existe uma enzima, chamada de Fotoliase, que absorve a energia da luz e quebra as ligações covalentes presentes nos dímeros, permitindo o prosseguimento da replicação. Este sistema de reparo se chama **fotorreativação enzimática** (Figura 6).

Reparo por Excisão de Bases

É comum que algumas bases sejam modificadas com o tempo. O reparo por excisão de nucleotídeos é responsável por restaurar essas bases nitrogenadas ao seu estado inicial. As bases modificadas (mutadas) são eliminadas por um grupo de enzimas chamadas de DNA glicosilases. Neste sistema cada enzima reconhece e elimina um tipo de base modificada, mediante a ruptura da ligação covalente entre a base e o açúcar. Depois da remoção das bases uma enzima chamada

de AP (apurínica ou apirimidínica) corta a ligação fosfodiéster e outra enzima remove o açúcar (desoxirribose). A DNA polimerase adiciona novos e corretos nucleotídeos no extremo 3' OH exposto e a DNA ligase catalisa as novas ligações fosfodiéster (Figura 7).

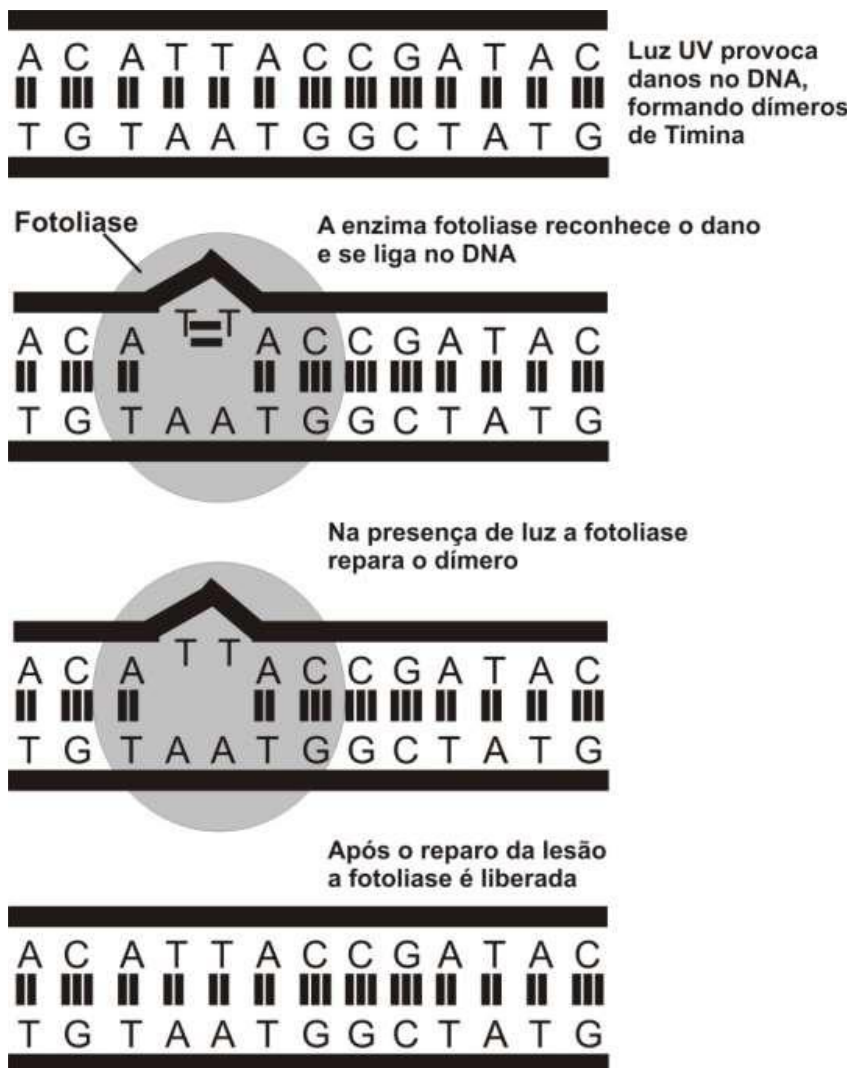
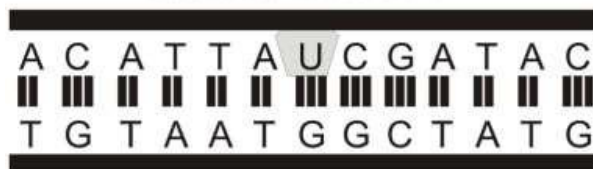


Figura 6 – Esquema do mecanismo de reparo por fotorreativação enzimática.



Desaminação de citosina
Pareamento incorreto UG



Uma enzima do grupo de DNA glicosilases
reconhece o erro e elimina a base incorreta

Glicosilase



A enzima AP endonuclease corta a ligação
fosfodiéster na região onde a base foi retirada e
uma outra enzima remove o açúcar (desoxirribose)



A DNA polimerase adiciona o nucleotídeo correto
e a DNA ligase catalisa as ligações fosfodiéster



Figura 7 – Esquema do mecanismo de reparo por excisão de bases.

Reparo por Excisão de Nucleotídeos

Este tipo de reparo atua sobre diferentes danos no DNA geralmente de extensões maiores, que causam uma distorção na dupla fita desta molécula. O primeiro passo do sistema de reparo por excisão de nucleotídeo é feito por um conjunto de enzimas que revisam o DNA a procura de distorções na dupla fita. Quando um problema é encontrado um outro grupo de enzimas separa o DNA em fitas simples na região mutada e um conjunto de enzimas estabiliza o DNA como fita simples. A fita que apresenta a mutação é removida e o espaço é preenchido pela DNA polimerase e ligado pela DNA ligase (Figura 8).



Figura 8 – Esquema do mecanismo de reparo por excisão de nucleotídeos.

EXERCÍCIOS

- 1 – Todas as mutações são adaptativas? Justifique sua resposta.
- 2 – Diferencie mutações espontâneas de mutações induzidas.
- 3 – “Cometer erros é a chave para o progresso. Há momentos em que é importante não cometer erro algum – pergunte a qualquer cirurgião ou piloto de avião. No entanto (...) os erros não são apenas oportunidades valiosas para aprendermos; eles são, de forma significativa, a única oportunidade para aprendermos algo relativamente novo. (...) A evolução biológica se dá através de uma grande e inexorável sequência de tentativas e erros – e sem os erros as tentativas não teriam levado a nada.”(Adaptado de DENNETT, Daniel C. In: BROCKMAN, J. e MATSON K. As coisas são assim. São Paulo: Cia. das Letras, 1997)

O processo biológico que se relaciona com o texto apresentado pelo autor é:

- a) o reparo das lesões gênicas.
 - b) a indução de mutações programadas.
 - c) a geração de organismos transgênicos.
 - d) a alteração aleatória de nucleotídeos do DNA.
 - e) a clonagem genética.
-
- 4 – As mutações podem apresentar importância evolutiva quando ocorrem em células:
 - a) diploides.
 - b) somáticas.
 - c) germinativas.
 - d) embrionárias.
 - e) anucleadas.

5 – Pode ser entendida como alterações do código bases nitrogenadas do DNA, que originam novas versões de genes:

- a) a evolução.
- b) a mutação.
- c) o estado homozigoto.
- d) a mitose.
- e) a fecundação.

6 – As mutações podem ser induzidas por agentes físicos e químicos, denominados genericamente de agentes:

- a) gênicos.
- b) mutagênicos.
- c) alélicos.
- d) evolutivos.
- e) radioativos.

7 – Quando uma mutação leva à substituição de um códon por outro que significa o mesmo aminoácido, a mutação resultante é conhecida como:

- a) adição.
- b) transição.
- c) transversão.
- d) deleção.
- e) silenciosa.

8 – A substituição de uma base nitrogenada por outra na molécula de DNA:

- a) sempre resultará em uma nova proteína que difere da antiga pelo número de aminoácidos.
- b) sempre resultará em uma nova proteína que difere da antiga pela ordenação dos aminoácidos.
- c) sempre resultará em uma nova proteína que difere da antiga pela troca de três aminoácidos.

d) sempre resultará em nova proteína que difere da antiga pelo menor tamanho.

e) pode resultar em uma nova proteína, com a mesma ordem de aminoácidos ou não, e até mesmo com um tamanho distinto da proteína original.

9 – Atualmente são bem conhecidos os efeitos adversos à saúde humana causados por diversos poluentes ambientais, especialmente aqueles que possuem potencialidades mutagênicas ou carcinogênicas, os quais, devido à sua interação com mecanismos genéticos, podem causar mutações e doenças nas gerações futuras. Sobre este assunto observe as seguintes afirmações:

I. Mutações são modificações do material genético que podem ser transmitidas à prole (descendência ou células filhas).

II. A mutação pode ser espontânea ou induzida por agentes físicos, químicos ou biológicos com potencial mutagênico.

III. Mutação é toda alteração do material genético que resulta sempre de segregação ou recombinação cromossômicas.

IV. Mutações gênicas podem ser causadas por poluentes ambientais e provocar alterações responsáveis pelo aparecimento de genótipos diferentes numa população.

A alternativa que contém as afirmações corretas é:

a) I e III.

b) II e III.

c) I, II e IV.

d) IV e III.

e) III.

10 – O câncer é uma doença causada pelo aumento descontrolado do número de células em uma ou algumas partes de um organismo, devido a mutações no material genético. Por essa razão podemos afirmar que o câncer:

a) é uma doença contagiosa.

b) é uma doença genética.

- c) é uma doença incurável.
- d) afeta os genes envolvidos na síntese de ATP.
- e) somente será curado com o sequenciamento do genoma humano.

11 – Entre os efeitos causados por radiações está a ocorrência de mutações no DNA. Sobre o processo de mutação é incorreto afirmar que:

- a) é sempre irreversível.
- b) pode ser causada por agentes biológicos.
- c) pode ser causada por agentes químicos.
- d) pode ser causada por agentes físicos.
- e) pode ser “espontânea”

12 – Observe as cinco afirmações abaixo sobre o assunto mutações gênicas:

- I. As mutações podem ocorrer tanto em células somáticas como em células germinativas.
- II. Somente as mutações ocorridas em células somáticas poderão produzir alterações transmitidas às próximas gerações, independentemente do sistema reprodutivo.
- III. Apenas as mutações que atingem as células germinativas da espécie humana podem ser transmitidas aos descendentes.
- IV. As mutações não podem ser “espontâneas”, mas apenas causadas por fatores mutagênicos, tais como agentes químicos e físicos.
- V. As mutações são fatores importantes na promoção da variabilidade genética e para a evolução das espécies.

Assinale a alternativa que contém todas as afirmações corretas.

- a) I, II e III.
- b) I, III e V.
- c) I, IV e V.
- d) II, III e IV.
- e) II, III e V.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTS, B.; BRAY, D.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K. & WALTER, P. Fundamentos de Biologia Celular. Ed. Artes Médicas, São Paulo. 1999.

BROWN, T.A. Genética, um enfoque molecular. 3ª Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 1999

DE ROBERTIS, E.; HIB, J. Bases da Biologia Celular e Molecular. Ed. Guanabara Koogan S.A. 4ª ed. Rio de Janeiro/RJ, 389p. 2006.

GRIFFITHS, A.J.F. et al. Introdução à Genética. 7ª edição. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2002

JUNQUEIRA, L. C. & CARNEIRO, J. Biologia Celular e Molecular. Ed. Guanabara Koogan S.A. 8ª ed. Rio de Janeiro/RJ, 2005.

PIERCE, B.A. Genética: Um enfoque conceitual. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

SNUSTAD, D.P. e SIMMONS, M.J. Fundamentos de genética. 2º ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Kogan, 2001

INFORMAÇÕES DOS AUTORES

Coordenadora do Projeto:

Maria Mascena Diniz Maia

Professora Titular da Universidade Federal Rural de Pernambuco

Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Pernambuco

Mestre em Bioquímica e Fisiologia pela Universidade Federal de Pernambuco

Bacharel em Farmácia pela Universidade Federal de Pernambuco

Demais autores:

Paulo Roberto Eleutério de Souza

Professor Associado da Universidade Federal Rural de Pernambuco

Doutor em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Pernambuco

Mestre em Genética pela Universidade Federal de Pernambuco

Bacharel em Farmácia pela Universidade Federal de Pernambuco

Hildson Dornelas Angelo da Silva

Professor Adjunto do Instituto Federal de Pernambuco

Doutor em Genética pela Universidade Federal de Pernambuco

Mestre em Biologia Celular e Molecular Aplicada pela Universidade de Pernambuco

Bacharel em Ciências Biológicas pela Universidade de Pernambuco

Licenciado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal Rural de Pernambuco

Fernanda Cristina Bezerra Leite

Professora Adjunta da Universidade Federal Rural de Pernambuco

Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Pernambuco

Mestre em Genética pela Universidade Federal de Pernambuco

Bacharel em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Pernambuco

Ana Cristina Lauer Garcia

Professora Associada da Universidade Federal de Pernambuco

Doutora em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Mestre em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Licenciada em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Martín Alejandro Montes

Professor Adjunto da Universidade Federal Rural de Pernambuco

Doutor em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Mestre em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Licenciado em Genética pela Universidad Nacional de Misiones

ISBN 978-85-7946-229-0

